ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Effentora 100 microgrammes, comprimés gingivaux

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 100 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate).

Excipient(s) à effet notoire : Chaque comprimé contient 10 mg de sodium.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gingival.

Comprimé plat, blanc, rond, à bords biseautés, portant l'inscription « C » d'un côté et de l'autre côté : « 1 ».

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Effentora est indiqué pour le traitement des accès douloureux paroxystiques chez les adultes ayant un cancer et recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.
Un accès douloureux paroxystique est une exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond.
Les patients sous traitement de fond morphinique sont ceux prenant au moins 60 mg de morphine par voie orale par jour, au moins 25 microgrammes de fentanyl transdermique par heure, au moins 30 mg d'oxycodone par jour, au moins 8 mg d'hydromorphone par voie orale par jour ou une dose équianalgésique d'un autre opioïde pendant une durée d'au moins une semaine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et suivi par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des traitements morphiniques chez les patients atteints de cancer. Les médecins doivent prendre en compte le risque potentiel d'utilisation abusive du fentanyl. Les patients traités pour des accès douloureux paroxystiques doivent être informés de ne pas utiliser simultanément deux formulations différentes de fentanyl et d'éléminer tout autre produit contenant du fentanyl prescrit pour les ADP lors du passage à Effentora. Le nombre de comprimés mis à disposition du patient, à tout moment, doit être réduit au minimum pour éviter les erreurs et un surdosage potentiel.

<u>Posologie</u>

<u>Titration de la dose</u>

La posologie « efficace » d'Effentora doit être déterminée individuellement pour chaque patient (titration), c'est-à-dire la dose produisant l'effet antalgique approprié avec un minimum d'effets indésirables. Lors des études cliniques, il n'a pas été possible de prédire la dose efficace d'Effentora pour le traitement des accès douloureux paroxystiques en fonction de la dose quotidienne du traitement de fond morphinique.
Les patients doivent être surveillés étroitement jusqu'à l'obtention d'une dose efficace.

Titration chez des patients recevant du fentanyl pour la première fois
La dose initiale d'Effentora doit être de 100 microgrammes, avec augmentation de la posologie, si nécessaire, conformément à la gamme de dosages disponibles (100, 200, 400, 600, et 800 microgrammes).

Titration chez des patients passant d'un autre médicament contenant du fentanyl à Effentora
Compte tenu du fait que ces produits possèdent des profils d'absorption différents, la substitution ne doit pas se faire selon un rapport de 1:1. Chez les patients passant d'une autre forme orale de citrate de fentanyl à Effentora, la titration de la dose d'Effentora doit être réalisée indépendamment étant donné que la biodisponibilité entre les produits diffère significativement. Néanmoins, chez ces patients, une dose initiale supérieure à 100 microgrammes peut être envisagée.

Méthode de titration
Durant la titration, si une analgésie satisfaisante n'est pas obtenue dans les 30 minutes suivant l'administration d'un seul comprimé, un deuxième comprimé d'Effentora du même dosage peut être utilisé.

Si le traitement d'un accès douloureux paroxystique requiert plus d'un comprimé, il convient d'envisager de passer au dosage immédiatement supérieur pour le traitement de l'accès douloureux paroxystique suivant.

Plusieurs comprimés peuvent être utilisés lors de la phase titration de la dose : jusqu'à quatre comprimés de 100 microgrammes ou jusqu'à quatre comprimés de 200 microgrammes peuvent être utilisés pour traiter un seul accès douloureux paroxystique selon le schéma suivant :
- Si la prise initiale d'un comprimé à 100 microgrammes n'est pas efficace, il faut informer le patient qu'il doit traiter le prochain accès douloureux paroxystique avec deux comprimés de 100 microgrammes. Il est recommandé de placer un comprimé de chaque côté de la bouche. Si cette dose est considérée comme la dose efficace, le traitement des accès douloureux paroxystiques ultérieurs doit être poursuivi avec un seul comprimé de 200 microgrammes d'Effentora.
- Si l'utilisation d'un seul comprimé de 200 microgrammes d'Effentora (ou de deux comprimés de 100 microgrammes) n'est pas considérée comme étant efficace, il faut indiquer au patient de prendre deux comprimés de 200 microgrammes (ou quatre comprimés de 100 microgrammes) pour traiter l'accès douloureux paroxystique suivant. Il est recommandé de placer deux comprimés de chaque côté de la bouche. Si cette dose est considérée comme la dose efficace, le traitement des accès douloureux paroxystiques ultérieurs doit être poursuivi avec un seul comprimé de 400 microgrammes d'Effentora.
- Il convient d'utiliser des comprimés de 200 microgrammes pour une augmentation posologique à 600 microgrammes ou à 800 microgrammes.

Des doses supérieures à 800 microgrammes n'ont pas été évaluées lors des études cliniques.

Il ne faudra pas utiliser plus de deux comprimés pour traiter un même accès douloureux paroxystique, sauf lors de l'adaptation posologique décrite ci-dessus, utilisant jusqu'à quatre comprimés. Lors de la titration, les patients doivent attendre au moins 4 heures avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique par Effentora.

Traitement d'entretien

Une fois la dose efficace déterminée lors de la phase de titration, les patients doivent continuer d'utiliser un seul comprimé de cette dose. Les accès douloureux paroxystiques peuvent varier en intensité et la dose requise d'Effentora pourrait augmenter avec le temps en raison de la progression de la maladie cancéreuse sous-jacente. Dans ces cas, un second comprimé de la même dose peut être utilisé. Si un second comprimé d'Effentora s'est avéré nécessaire plusieurs fois de suite, la dose d'entretien habituelle devrait être réajustée (voir ci-dessous).
Lors du traitement d'entretien, les patients doivent attendre au moins 4 heures avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique.

Réajustement de la dose

La dose d'entretien d'Effentora doit être augmentée si le traitement de plusieurs accès douloureux paroxystiques consécutifs requiert plus d'un comprimé par accès. Pour la dose de réajustement les mêmes principes que ceux décrits pour la titration s'appliquent (voir ci-dessus).
Si les patients présentent régulièrement plus de quatre accès douloureux paroxystiques par 24 heures, il peut être nécessaire de réajuster le traitement morphinique de fond.

Arrêt du traitement

Le traitement par Effentora doit être immédiatement arrêté si le patient ne présente plus d'accès douloureux paroxystiques. Le traitement des douleurs de fond chroniques doit être poursuivi conformément à la prescription.
Si l'arrêt de tout traitement opioïde est nécessaire, le patient doit être surveillé de près par le médecin afin de gérer le risque d'effets liés à un sevrage brutal.

Insuffisance hépatique ou rénale :

Effentora doit être administré avec prudence chez les patients avec une insuffisance hépatique ou rénale modérée ou sévère (voir rubrique 4.4)

Patients présentant une xerostomie

Il est conseillé aux patients présentant une xérostomie de boire de l'eau avant l'administration d'Effentora afin d'humidifier la cavité buccale. Il est conseillé de changer de traitement dans le cas où cette recommandation ne suffirait pas à obtenir une effervescence appropriée du comprimé.

Utilisation chez le sujet âgé (de plus de 65 ans)

Au cours des études cliniques, la dose efficace tendait à être plus faible chez les patients âgés de plus de 65 ans que chez les patients plus jeunes. La plus grande prudence est de rigueur lors de la titration de la dose d'Effentora chez les patients âgés.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité d'Effentora chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

En présence d'humidité, le comprimé d'Effentora utilise une réaction effervescente pour délivrer la substance active. Il est donc recommandé aux patients de ne pas ouvrir la plaquette thermoformée avant d'être prêts à placer le comprimé dans la cavité buccale.

Ouverture de la plaquette thermoformée
Les patients doivent être informés de NE PAS essayer de pousser le comprimé à travers la feuille de couverture car cela pourrait endommager le comprimé gingival. La méthode appropriée pour l'ouverture de la plaquette thermoformée est :
Détacher une des alvéoles de la plaquette thermoformée en découpant selon les perforations. Plier l'alvéole le long de la ligne imprimée sur la feuille de couverture. Retirer la feuille de couverture pour laisser apparaître le comprimé.
Les patients doivent être prévenus qu'il ne faut pas écraser ni couper le comprimé.

Le comprimé ne doit pas être conservé une fois la feuille de couverture retirée car l'intégrité du comprimé ne peut être garantie dans ce cas et il existe un risque d'exposition accidentelle au produit.

Administration des comprimés
Les patients doivent retirer un comprimé de la plaquette thermoformée et le placer immédiatement dans la cavité buccale (près d'une molaire entre la joue et la gencive).

Le comprimé d'Effentora ne doit pas être sucé, mâché ou avalé, car les concentrations plasmatiques seraient alors inférieures à celles obtenues lors de l'utilisation selon les instructions.

Effentora doit être placé dans la cavité buccale et y rester pendant une période de temps suffisante pour permettre la désintégration du comprimé, ce qui prend généralement 14 à 25 minutes.
Le comprimé peut également être placé sous la langue (voir rubrique 5.2).

Après 30 minutes, s'il reste des morceaux de comprimé d'Effentora, il est possible de les avaler avec un verre d'eau.

Le temps de désintégration totale du comprimé après administration par voie buccale transmuqueuse ne semble pas avoir d'influence sur l'exposition systémique précoce au fentanyl.

Lorsqu'un comprimé se trouve dans la cavité buccale, les patients ne doivent ni boire ni manger.
En cas d'irritation des muqueuses buccales, il est recommandé de changer l'emplacement du comprimé.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients non traités par un traitement de fond morphinique, en raison d'un risque accru de dépression respiratoire.

Dépression respiratoire sévère ou obstruction sévère des voies aériennes.

Traitement de la douleur aiguë autre que les accès douloureux paroxystiques.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il est impératif d'informer les patients et les soignants qu'Effentora contient une substance active à une dose qui peut être mortelle, en particulier pour un enfant. Ils doivent donc tenir tous les comprimés hors de la vue et de la portée des enfants.

Afin de réduire au minimum les risques d'effets indésirables liés aux morphiniques et de déterminer la dose efficace, il est indispensable que les patients soient étroitement surveillés par des professionnels de santé durant la phase de titration.

Il est important de s'assurer que le traitement de fond morphinique utilisé pour traiter la douleur chronique du patient a été stabilisé avant d'amorcer un traitement par Effentora et que le patient continue le traitement morphinique de fond tout en prenant Effentora.

<u>Dépression respiratoire</u>
Comme avec tous les opioïdes, l'utilisation de fentanyl est associée à un risque de dépression respiratoire cliniquement significative.L'utilisation chez un patient sélectionné de façon non adaptée (par exemple, chez les patients sans traitement de fond morphinique) et/ou un dosage non adapté du médicament ont entraîné une issue fatale aussi bien avec Effentora qu'avec d'autres spécialités à base de fentanyl.
Effentora doit être utilisé uniquement selon les conditions décrites dans la rubrique 4.1.

<u>Pathologie pulmonaire chronique obstructive</u>

La prudence est de rigueur lors de la titration d'Effentora chez des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive non sévère ou toute autre pathologie les prédisposant à une dépression respiratoire car même administré aux doses thérapeutiques normales, Effentora peut aggraver les troubles respiratoires jusqu'à provoquer une insuffisance respiratoire.

Augmentation de la pression intracrânienne, troubles de la conscience
Effentora ne doit être administré qu'avec une extrême prudence chez les patients qui pourraient être particulièrement sensibles aux effets cérébraux de l'hypercapnie, par exemple chez les patients présentant des signes d'hypertension intracrânienne ou des troubles de la conscience. Les opioïdes pouvant masquer l'évolution clinique en cas de traumatisme crânien, ils ne doivent être utilisés dans ce cadre qu'en cas de nécessité clinique.

Pathologie cardiaque
Le fentanyl peut provoquer une bradycardie. Il doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de bradyarythmie ou une bradyarythmie préexistante.

Insuffisance rénale ou hépatique
En outre, Effentora doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. L'influence d'une insuffisance hépatique ou rénale sur la pharmacocinétique du fentanyl n'a pas été étudiée. Cependant, lors de l'administration intraveineuse, la clairance du fentanyl est modifiée par l'insuffisance hépatique ou rénale en raison d'une altération de la clairance métabolique et de la liaison aux protéines plasmatiques. Après administration d'Effentora, l'insuffisance hépatique ou rénale peut d'une part augmenter la biodisponibilité du fentanyl absorbé par voie buccale et d'autre part diminuer sa clairance systémique, ce qui pourrait entraîner des effets morphiniques accrus et prolongés. Une prudence particulière est donc de rigueur lors de la phase de titration chez des patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale modérée à sévère.

Le traitement par Effentora doit être envisagé avec prudence en cas d'hypovolémie ou d'hypertension.

Syndrome sérotoninergique

Il est conseillé de faire preuve de prudence lorsqu'Effentora est administré en association avec des médicaments qui affectent les systèmes de neurotransmission sérotoninergique.

Un syndrome sérotoninergique, susceptible de mettre en jeu le pronostic vital, peut se développer lors de l'utilisation concomitante de médicaments sérotoninergiques tels que des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), ainsi qu'avec des médicaments qui altèrent le métabolisme de la sérotonine (y compris les inhibiteurs de la monoamine oxydase [IMAO]). Cela peut se produire aux doses recommandées.

Le syndrome sérotoninergique peut s'accompagner d'altérations de l'état mental (p. ex. agitation, hallucinations, coma), d'une instabilité du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), de troubles neuromusculaires (p. ex. hyperréflexie, incoordination, rigidité) et/ou de symptômes gastro-intestinaux (p. ex. nausées, vomissements, diarrhée).

En cas de suspicion de syndrome sérotoninergique, il convient d'arrêter le traitement par Effentora.

Accoutumance, dépendance
Une accoutumance et une dépendance physique et/ou psychologique sont susceptibles d'apparaître lors de l'administration répétée de morphiniques tels que le fentanyl. Cependant, la toxicomanie iatrogène est rare dans le cadre de l'utilisation thérapeutique des morphiniques.

Régime hyposodé
Ce médicament contient 10 mg de sodium par comprimé. Ceci doit être pris en compte en cas de régime hyposodé.

Anaphylaxie et hypersensibilité
Des cas d'anaphylaxie et d'hypersensibilité ont été rapportés avec l'utilisation de médicaments à base de fentanyl administrés par voie buccale transmuqueuse (voir rubrique 4.8).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le fentanyl est principalement métabolisé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4). Par conséquent, des interactions potentielles peuvent survenir en cas d'administration concomitante d'Effentora et d'agents ayant un effet sur l'activité du CYP3A4. L'efficacité d'Effentora peut être réduite en cas d'administration concomitante d'agents ayant un effet inducteur sur l'activité du CYP3A4. L'administration concomitante d'Effentora et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par ex. ritonavir, kétoconazole, itraconazole, troléandomycine, clarithromycine, et nelfinavir) ou modérés (par ex. amprénavir, aprépitant, diltiazem, érythromycine, fluconazole, fosamprénavir, jus de pamplemousse, et vérapamil) est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de fentanyl, ce qui pourrait entraîner des effets indésirables graves, y compris une dépression respiratoire. Les patients recevant Effentora en même temps que des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant une période de temps prolongée. L'augmentation posologique doit être réalisée avec prudence.

L'administration concomitante d'Effentora et d'autres dépresseurs du SNC (autres morphiniques, sédatifs ou hypnotiques, anesthésiques généraux, phénothiazines, tranquillisants, myorelaxants, antihistaminiques sédatifs ou alcool) peut potentialiser les effets dépresseurs de chaque produit.

Compte tenu qu'une potentialisation sévère et imprévisible a été rapportée lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) et d'analgésiques morphiniques, Effentora est contre-indiqué chez les patients ayant reçu des IMAO dans les 14 jours précédant la prise d'Effentora.

L'utilisation concomitante d'antalgiques morphiniques agonistes/antagonistes partiels (exemples : buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) n'est pas recommandée. En effet, ils possèdent une forte affinité pour les récepteurs morphiniques avec une activité intrinsèque relativement faible et donc antagonisent partiellement l'effet analgésique du fentanyl pouvant ainsi induire un syndrome de sevrage chez les patients dépendants aux opioïdes.

Médicaments sérotoninergiques
L'administration concomitante de fentanyl et d'un agent sérotoninergique, tel qu'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, une pathologie pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes sur l'utilisation de fentanyl chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Effentora ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

Un traitement prolongé au cours de la grossesse est associé à un risque de symptômes de sevrage chez le nouveau-né.
Il est recommandé de ne pas utiliser Effentora pendant le travail et l'accouchement (y compris en cas de césarienne), car le fentanyl franchit la barrière placentaire et peut entraîner une dépression respiratoire chez le fœtus. En cas d'administration d'Effentora, un antidote pour l'enfant doit être disponible immédiatement.

Allaitement

Le fentanyl est excrété dans le lait maternel et peut entraîner une sédation et/ou une dépression respiratoire chez le nourrisson. Le fentanyl ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement et celui-ci ne doit pas reprendre moins de 5 jours après la dernière administration du fentanyl.

Fertilité
Il n'existe pas de données sur la fertilité chez l'être humain. Dans les études animales, la fertilité des mâles était altérée (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, les morphiniques altèrent les capacités mentales et/ou physiques nécessaires à la réalisation de tâches potentiellement dangereuses telles que la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines. Il est recommandé aux patients de ne pas conduire ou utiliser de machines s'ils éprouvent de la somnolence, des étourdissements ou un trouble visuel pendant le traitement par Effentora et de ne pas conduire ou utiliser de machines jusqu'à ce qu'ils sachent comment ils réagissent au traitement.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables attendus avec Effentora sont les effets indésirables typiques des morphiniques. Le plus souvent, ces effets cesseront ou diminueront d'intensité avec la poursuite du traitement et l'obtention de la dose appropriée pour le patient. Cependant, les effets indésirables les plus graves étant la dépression respiratoire (pouvant entraîner une apnée ou un arrêt respiratoire), la dépression circulatoire, l'hypotension et l'état de choc ; l'apparition éventuelle de ces effets doit être étroitement surveillée chez tous les patients.

Les études cliniques menées avec Effentora ayant eu pour but d'évaluer la sécurité et l'efficacité du produit dans le traitement des accès douloureux paroxystiques, les patients inclus ont reçu en même temps d'autres morphiniques (morphine à libération prolongée ou fentanyl par voie transdermique) pour traiter leurs douleurs chroniques.
Par conséquent, il n'est pas possible d'isoler avec certitude les effets indésirables dus au seul traitement par Effentora.

Liste tabulée des effets indésirables
Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec Effentora et/ou d'autres médicaments contenant du fentanyl, durant les essais cliniques ou en post- marketing. Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous selon la classification MedDRA par classe d'organe et par fréquence (les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ≥ 1/10, fréquent ≥ 1/100, < 1/10, peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100, rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000, fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles); au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité :

	Très fréquent	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Fréquence indéterminée**
Infections et infestations		Candidose orale	Pharyngite	Pustule buccale	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie Neutropénie	Thrombocyto-pénie		
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité	
Troubles endocriniens				Hypogonadisme	

	Très fréquent	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Fréquence indéterminée**
Troubles métaboliques et nutritionnels		Anorexie			
Affections psychiatriques		Dépression Anxiété Syndrome confusionnel Insomnie	Humeur euphorique Nervosité Hallucination Hallucination visuelle Changements de l'état mental Dépendance (toxicomanie) Désorientation		
Affections du système nerveux	Etat vertigineux Maux de tête	Dysgueusie Somnolence Léthargie Tremblement Sédation Hypoesthésie Migraine	Diminution du niveau de conscience Trouble de l'attention Trouble de l'équilibre Dysarthrie	Troubles cognitifs dysfonctionnement moteurs	Perte de la conscience Convulsions
Affections oculaires			Trouble de la vision Hyperémie oculaire Vision trouble Diminution de l'acuité visuelle	Sensations oculaires anormales Photopsie	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertiges Acouphènes Inconfort auditif		
Troubles cardiaques		Tachycardie	Bradycardie		
Affections vasculaires		Hypotension Hypertension	Bouffée vasomotrice Bouffée de chaleur		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée Douleur pharyngolaryngée	Dépression respiratoire Syndrome d'apnée du sommeil		Arrêt respiratoire

	Très fréquent	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Fréquence indéterminée**
Affections gastro-intestinales	Nausée Vomissement	Constipation Stomatite Sécheresse buccale Diarrhée Douleur abdominale Reflux gastro-oesophagien Inconfort gastrique Dyspepsie Douleur dentaire	Iléus Ulcération Buccale Hypoaesthésie orale Inconfort oral Décoloration de la muqueuse buccale Glossodynie Bulles au niveau de la langue Douleur gingivale Ulcération de la langue Trouble au niveau de la langue Œsophagite Lèvres gercées Trouble dentaire	Bulles au niveau de la muqueuse buccale Sécheresse labiale	
Affections hépatobiliaires			Dilatation des voies biliaires		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit Hyperhidrose Eruption cutanée	Sueurs froides Œdème facial Prurit généralisé Alopécie	Onychorrhexis	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie Douleur dorsale	Contractions musculaires Faiblesse musculaire		
Affections du rein et des voies urinaires			Rétention urinaire		

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'administration y compris saignements, douleur, ulcère, irritation, paresthésie, anesthésie, érythème, œdème, gonflement et vésicules	Oedème periphérique Fatigue Asthénie Syndrome de sevrage Frissons	Malaise Sensation de faiblesse Inconfort thoracique Sensation de ne pas être dans un état normal Sensation de nervosité Soif Sensation de froid Frissons Sensation de chaud		Pyrexie
Investigations		Perte de poids	Diminution du nombre de plaquettes Augmentation de la fréquence cardiaque Diminution de l'hématocrite Diminution du taux d'hémoglobine		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Chute			

Description des effets indésirables sélectionnés
L'administration répétée des opioïdes tel que le fentanyl, peut entraîner une tolérance, une dépendance physique et/ou psychologique.
Des symptômes de sevrage morphinique tels que nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, tremblements et sudation ont été observés lors de l'utilisation de fentanyl par voie transmuqueuse.
En cas de surdosage, il a été observé une perte de conscience et un arrêt respiratoire.
Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées après commercialisation, dont des éruptions cutanées, des érythèmes, des gonflements des lèvres et du visage et de l'urticaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Les symptômes attendus en cas de surdosage par fentanyl sont de même nature que ceux observés après l'administration intraveineuse de fentanyl ou d'autres morphiniques, et résultent de son action pharmacologique. Les effets indésirables les plus graves sont l'altération des facultés mentales, la

perte de conscience, l’hypotention, la dépression respiratoire, la détresse respiratoire et l’insuffisance respiratoire pouvant entraîner la mort.

Les mesures à prendre immédiatement en cas de surdosage morphinique consistent à retirer immédiatement le comprimé gingival de la bouche du patient s’il s'y trouve encore, s’assurer de la perméabilité des voies respiratoires, effectuer des stimulations physiques et verbales du patient et déterminer son niveau de conscience ainsi que son état ventilatoire et circulatoire et instaurer si nécessaire une ventilation assistée (assistance respiratoire).

Le traitement du surdosage chez une personne qui n'a jamais reçu de traitement morphinique (ingestion accidentelle), nécessite de mettre en place une voie d'abord veineuse et administrer de la naloxone ou un autre antagoniste des morphiniques, selon l'état clinique. La durée de la dépression respiratoire due au surdosage peut être plus longue que les effets de l'antagoniste morphinique (ex. la demi-vie de la naloxone est comprise entre 30 et 81 minutes) et il peut donc être nécessaire de répéter l'administration de l'antidote. Pour plus de détails sur le mode d'emploi de l'antagoniste morphinique utilisé, se référer au résumé des caractéristiques du produit en question.

Chez les patients recevant un traitement morphinique bien toléré, mettre en place une voie d'abord veineuse. Dans certains cas, l'utilisation judicieuse de naloxone ou d'autres antagonistes des morphiniques peut être justifiée, mais elle est associée à un risque de déclenchement d'un syndrome de sevrage aigu.

Bien qu'il n'ait jamais été décrit de rigidité musculaire associée à la dépression respiratoire après administration d’Effentora, un tel phénomène est possible avec le fentanyl ou d'autres morphiniques. Si une telle rigidité musculaire apparaît, il faudra instaurer une ventilation assistée, administrer un antagoniste des morphiniques et, en dernier recours, un curarisant.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : analgésiques, opioïdes, Code ATC : N02AB03.

Le fentanyl, agoniste morphinomimétique pur, agit essentiellement sur le récepteur morphinique μ. Ses effets thérapeutiques principaux sont l’analgésie et la sédation. Les effets pharmacologiques secondaires sont la dépression respiratoire, la bradycardie, l’hypothermie, la constipation, le myosis, la dépendance physique et l’euphorie.

Les effets analgésiques du fentanyl sont liés à ses concentrations plasmatiques. En règle générale, les concentrations efficace et toxique augmentent parallèlement à l’augmentation de la tolérance aux morphiniques. Il existe une grande variation interindividuelle du taux de développement d’une tolérance morphinique. Par conséquent, la titration de la dose d’Effentora permettant d’obtenir l’effet recherché doit être réalisée pour chaque patient (voir rubrique 4.2).

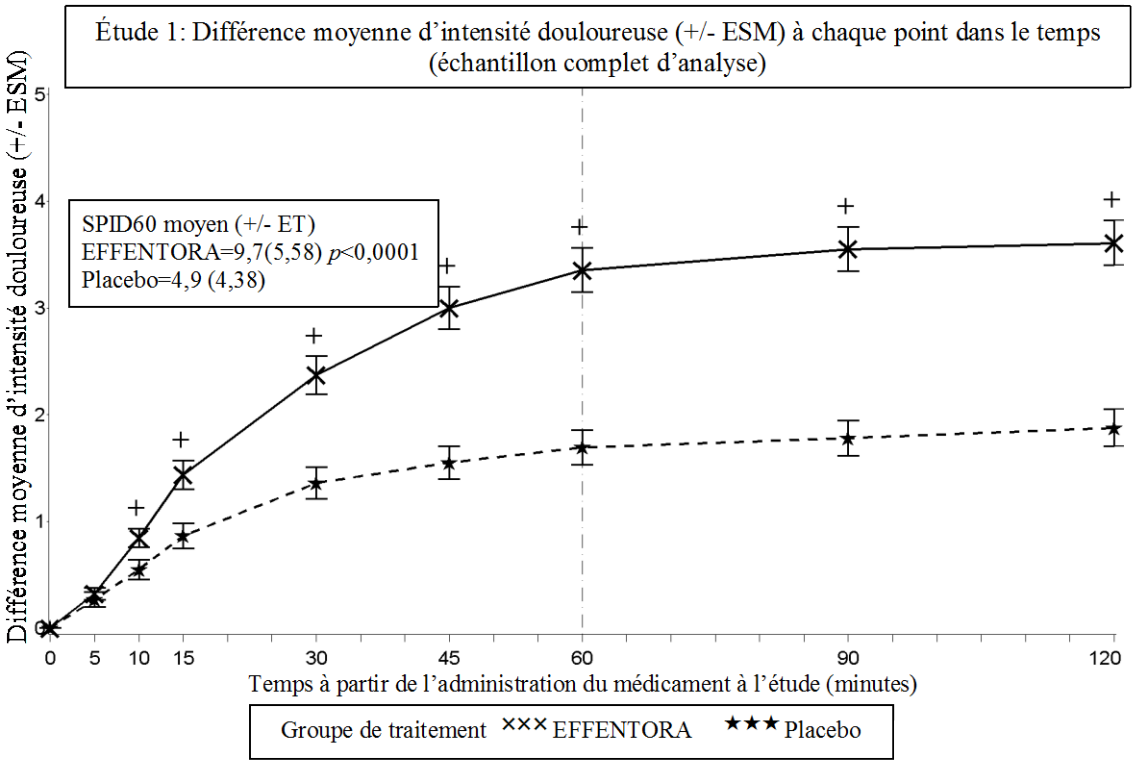
Tous les agonistes des récepteurs morphiniques μ, y compris le fentanyl, induisent une dépression respiratoire dose-dépendante. Le risque de dépression respiratoire est moindre chez les patients qui reçoivent un traitement morphinique de fond, car ces patients développent une tolérance à la dépression respiratoire.

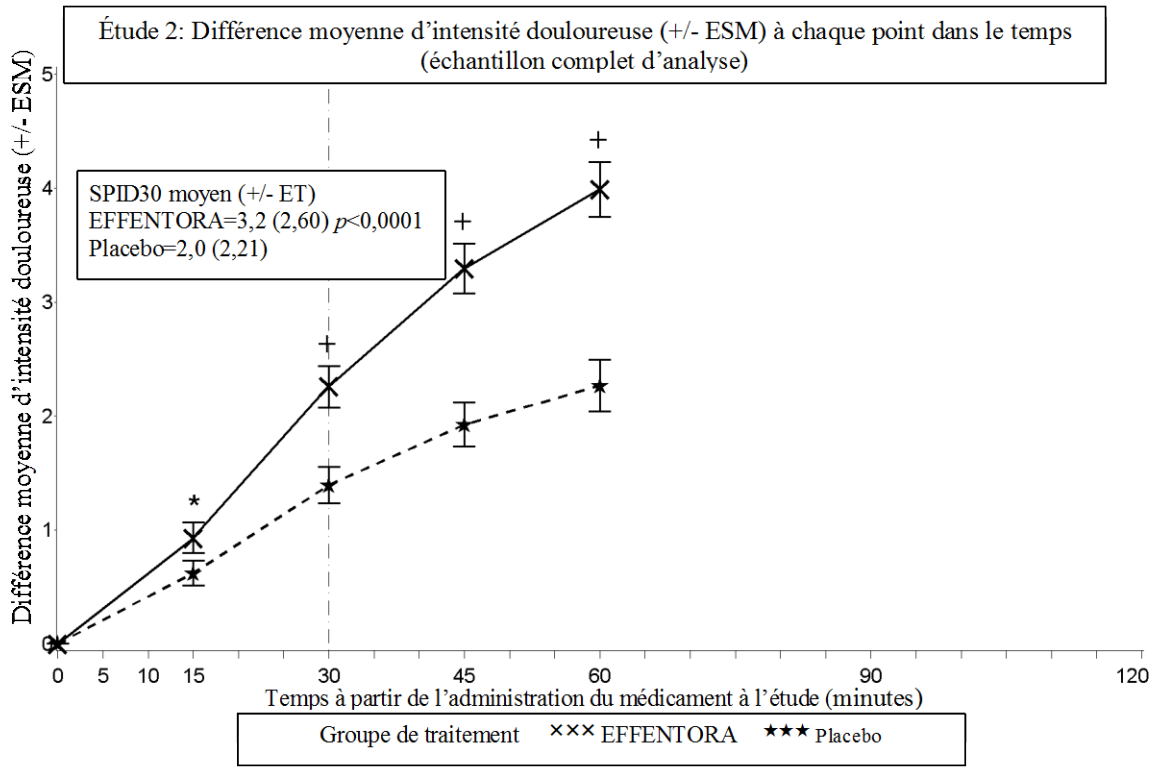
La sécurité et l’efficacité d’Effentora ont été évaluées chez les patients prenant le médicament à l’apparition de l’accès douloureux paroxystique. L’utilisation préventive d’Effentora dans les épisodes douloureux prévisibles n’a pas été étudiée dans les études cliniques. Deux études cliniques croisées, randomisées, en double insu, ont été menées sur un total de 248 patients cancéreux présentant en moyenne 1 à 4 accès douloureux paroxystique(s) quotidien(s) alors qu’ils recevaient un traitement de fond morphinique. La détermination de la dose efficace d’Effentora a été réalisée lors d’une phase initiale de titration en ouvert. Les patients pour lesquels une dose efficace était établie participaient à

la phase en double insu de l'étude. Le critère principal d'efficacité était l'évaluation de l'intensité de la douleur par le patient. Les patients ont évalué l'intensité de la douleur selon une échelle de 11 points. À chaque accès douloureux paroxystique, l'intensité de la douleur était évaluée avant et à différents points dans le temps après le traitement.

La titration d'une dose efficace a été possible chez 67 % des patients.

Dans l'étude clinique pivotale (étude 1), le critère principal d'évaluation a été la somme moyenne des différences des scores d'intensité douloureuse évaluée de la prise du traitement jusqu'à 60 minutes compris (SPID60). Cette valeur a été statistiquement significative par rapport au placebo ($p < 0,0001$).




Étude 2: Différence moyenne d'intensité douloureuse (+/- ESM) à chaque point dans le temps (échantillon complet d'analyse)
Différence moyenne d'intensité douloureuse (+/- ESM)
SPID30 moyen (+/- ET)
EFFENTORA=3,2 (2,60) p<0,0001
Placebo=2,0 (2,21)
0 5 10 15 30 45 60 90 120
Temps à partir de l'administration du médicament à l'étude (minutes)
Groupe de traitement ××× EFFENTORA ★★★ Placebo

* $p<0,01$ EFFENTORA contre placebo, en faveur d'EFFENTORA, par test des rangs signés de Wilcoxon sur échantillon unique
\+ $p<0,0001$ EFFENTORA contre placebo, en faveur d'EFFENTORA, par test des rangs signés de Wilcoxon sur échantillon unique
DID=différence d'intensité douloureuse; ESM=erreur standard de la moyenne

Dans la seconde étude pivotale (étude 2), le critère principal d'évaluation était SPID30. Cette valeur a également été statistiquement significative par rapport au placebo ($p < 0,0001$).

Le soulagement des accès douloureux paroxystiques induit par Effentora a été significativement supérieur à celui du placebo dès 10 minutes dans l'étude 1 et dès 15 minutes (évaluation la plus précoce) dans l'étude 2. Ces différences ont continué à être statistiquement significatives à chaque point dans le temps et dans chacune des deux études.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Généralités
Le fentanyl est une substance très lipophile et peut être absorbé très rapidement par la muqueuse buccale et plus lentement par la voie gastro-intestinale conventionnelle. Il subit un métabolisme par effet de premier passage hépatique et intestinal, mais ses métabolites ne contribuent pas à ses effets thérapeutiques.

Effentora utilise une réaction effervescente pour délivrer la substance active, ce qui permet d'augmenter le taux et la proportion de fentanyl absorbé par la muqueuse buccale. La réaction effervescente est accompagnée de modifications transitoires du pH qui peuvent améliorer la dissolution (à un pH plus bas) ou la perméabilité membranaire (à un pH plus élevé).

Le temps de présence du comprimé (défini comme étant la période de temps de désintégration totale du comprimé après administration orale) ne semble pas avoir d'influence sur l'exposition systémique précoce au fentanyl. Une étude comparative entre un comprimé d'Effentora à 400 mcg administré soit par voie buccale (par exemple, entre la joue et la gencive) soit par voie sublinguale, a montré la bioéquivalence de ces deux voies d'administration.

L'effet d'une insuffisance rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique d'Effentora n'a pas été étudié.

Absorption
Après administration par voie buccale transmuqueuse d'Effentora, le fentanyl est rapidement absorbé avec une biodisponibilité absolue de 65 %. Le profil d'absorption d'Effentora résulte largement d'une absorption initiale rapide à partir de la muqueuse buccale. Les prélèvements sanguins montrent que les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues dans l'heure qui suit l'administration par voie buccale transmuqueuse. Environ 50 % de la dose totale administrée est rapidement absorbée par la voie transmuqueuse et devient disponible sur le plan systémique. Les 50 % restants de la dose totale sont ingérés et lentement absorbés à partir du tractus gastro-intestinal. Environ 30 % de la fraction ingérée (50 % de la dose totale) échappent à l'élimination lors du premier passage hépatique et intestinal et devient disponible sur le plan systémique.

Le tableau ci-dessous illustre les principaux paramètres pharmacocinétiques.

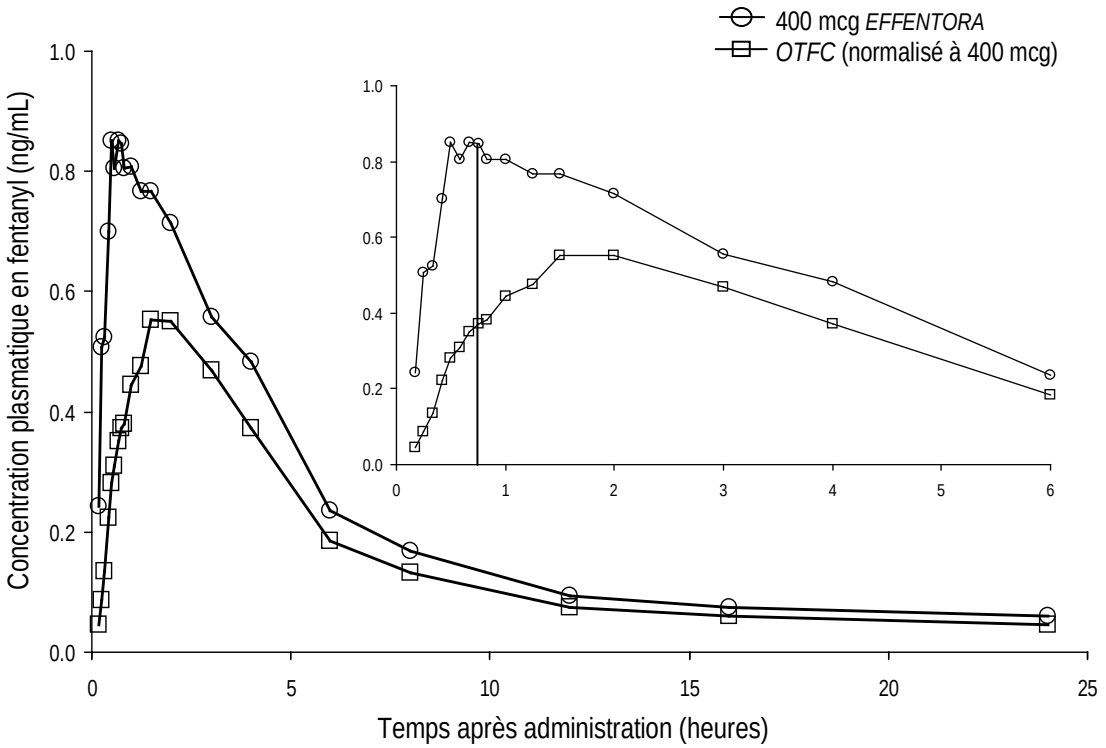
Paramètres pharmacocinétiques chez les sujets adultes recevant Effentora*

Paramètre pharmacocinétique	Effentora **400 microgrammes**
Biodisponibilité absolue	**65 %** (± 20 %)
Fraction absorbée par voie transmuqueuse	**48 %** (± 31,8 %)
T_{max} (minute) **	**46,8** (20-240)
C_{max} (ng/mL)	**1,02** (± 0,42)
$ASC_{0\text{-}tmax}$ (ng.hr/mL)	**0,40** (± 0,18)
$ASC_{0\text{-}inf}$ (ng.hr/mL)	**6,48** (± 2,98**)**

* sur la base des échantillons sanguins veineux (plasma). Les concentrations du citrate de fentanyl obtenues dans le sérum étaient supérieures à celles du plasma. L'ASC et la C_{max} ont été respectivement d'environ 20 % à 30 % supérieures à l'ASC et à la C_{max} du plasma. La raison de cette différence n'est pas connue.
** Valeurs médianes de T_{max} (valeurs extrêmes).

Lors d'études de pharmacocinétique comparant la biodisponibilité absolue et relative d'Effentora à celle du citrate de fentanyl par voie buccale transmuqueuse (OTFC), le taux et la fraction d'absorption du fentanyl d'Effentora se sont avérés avoir une exposition 30 % à 50 % supérieure à celle du citrate de fentanyl par voie buccale transmuqueuse. Chez les patients passant d'une autre forme orale de citrate de fentanyl à Effentora, la titration de la dose d'Effentora doit être réalisée indépendamment étant donné que la biodisponibilité entre les produits diffère significativement. Néanmoins, chez ces patients, une dose initiale supérieure à 100 microgrammes peut être envisagée.

Concentrations plasmatiques moyennes dans le temps
Profils après dose unique d' *EFFENTORA* et OTFC* chez les sujets sains



Les données d'*OTFC* ont été ajustées (800 mcg à 400 mcg)
**OTFC* = citrate de fentanyl par voie buccale transmuqueuse

Des différences d'exposition à Effentora ont été observées au cours d'une étude clinique chez des patients atteints de mucite de grade 1. La C_{max} et l'ASC_{0-8} ont été respectivement 1 % et 25 % plus élevées chez les patients atteints de mucite par rapport à ceux qui n'étaient pas atteints. Les différences observées n'étaient pas cliniquement significatives.

Distribution
Le fentanyl est une substance fortement lipophile qui présente une bonne distribution extravasculaire et un volume apparent de distribution élevé. Après administration buccale d'Effentora, le fentanyl subit une distribution initiale rapide qui représente une équilibration du fentanyl entre le plasma et les tissus fortement vascularisés (cerveau, cœur et poumons). Par la suite, le fentanyl est redistribué entre le compartiment tissulaire profond (tissus musculaires et adipeux) et le plasma.

Le taux de liaison du fentanyl aux protéines plasmatiques est de 80 à 85 %. La principale protéine de liaison est l'alpha-1 glycoprotéine acide mais l'albumine et les lipoprotéines sont également impliquées, dans une certaine mesure. L'acidose augmente la fraction libre de fentanyl.

Métabolisme
Les voies métaboliques empruntées par Effentora après administration buccale n'ont pas été déterminées lors des études cliniques. Le fentanyl est métabolisé en norfentanyl dans le foie et la muqueuse intestinale sous l'effet de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Lors des expérimentations animales, le norfentanyl n'a pas montré d'effet pharmacologique. Plus de 90 % de la dose de fentanyl administrée sont éliminés par biotransformation en métabolites N-désalkylés et hydroxylés inactifs.

Elimination
Après administration intraveineuse de fentanyl, moins de 7 % de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée dans les urines et seul 1 % environ est excrété sous forme inchangée dans les selles. Les métabolites sont essentiellement excrétés par voie urinaire, l'excrétion fécale étant moins importante.

Après administration d'Effentora, la phase terminale d'élimination du fentanyl résulte de la redistribution entre le plasma et un compartiment tissulaire profond. Cette phase d'élimination est lente et résulte en une demi-vie d'élimination terminale médiane $t_{1/2}$ d'environ 22 heures après administration buccale de la forme effervescente et d'environ 18 heures après administration intraveineuse. La clairance plasmatique totale de fentanyl après administration intraveineuse est d'environ 42 L/h.

Linéarité/non-linéarité
Pour la gamme de dosages disponibles (100 à 1 000 microgrammes), les paramètres pharmacocinétiques du fentanyl sont dose-proportionnels.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité et de cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études de toxicité sur le développement embryo-fœtal conduites chez le rat et le lapin n'ont révélé aucune malformation ou modification du développement lorsqu'Effentora était administré pendant la période d'organogenèse.

Dans une étude de fertilité et de développement embryonnaire précoce chez le rat, un effet médié par les mâles a été observé à forte dose (300 mcg/kg/jour, voie sous-cutanée) qui est considéré comme secondaire aux effets sédatifs du fentanyl dans les études animales.
Dans les études de développement pré et post-natal chez le rat, le taux de survie de la descendance était significativement réduit à des doses entraînant une toxicité maternelle sévère. Les effets des doses toxiques maternelles sur la première génération sont : un retard du développement physique, des fonctions sensorielles, du reflexe et du comportement. Ces effets peuvent être des effets indirects de négligence maternelle et/ ou de diminution de l'allaitement ou un effet direct du fentanyl.

Les études de cancérogenèse (test alternatif par voie cutanée chez la souris transgéniques Tg.AC durant 26 semaines, étude de cancérogénèse par voie sous-cutanée chez le rat durant deux ans) avec le fentanyl n'ont pas révélé de résultats suggérant un potentiel oncogène. L'analyse de coupes de cerveau provenant de l'étude de cancérogenèse réalisée chez le rat a montré des lésions cérébrales chez les animaux ayant reçu des doses élevées de citrate de fentanyl. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue.

6. DONNÉS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Carbonate d'hydrogène de sodium
Carbonate de sodium anhydre
Acide citrique anhydre
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l’humidité.

6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur

Plaquette thermoformée laminée d’aluminium [PVC/aluminium/polyamide/PVC] avec une feuille de couverture [papier/polyester].

Les plaquettes thermoformées sont disponibles en étuis de 4 ou 28 comprimés individuels. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d’élimination

Il est impératif d’informer les patients et le personnel soignant d’éliminer, dès qu’ils ne sont plus nécessaires, tous les comprimés non utilisés au terme du traitement.

Tout médicament utilisé ou non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/441/001-002

9. DATE DE PRÈMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 février 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Effentora 200 microgrammes, comprimés gingivaux

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 200 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate).

Excipient(s) à effet notoire : Chaque comprimé contient 20 mg de sodium.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gingival.

Comprimé plat, blanc, rond, à bords biseautés, portant l'inscription « C » d'un côté et de l'autre côté : « 2 ».

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Effentora est indiqué pour le traitement des accès douloureux paroxystiques chez les adultes ayant un cancer et recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.
Un accès douloureux paroxystique est une exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond.
Les patients sous traitement de fond morphinique sont ceux prenant au moins 60 mg de morphine par voie orale par jour, au moins 25 microgrammes de fentanyl transdermique par heure, au moins 30 mg d'oxycodone par jour, au moins 8 mg d'hydromorphone par voie orale par jour ou une dose équianalgésique d'un autre opioïde pendant une durée d'au moins une semaine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et suivi par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des traitements morphiniques chez les patients atteints de cancer. Les médecins doivent prendre en compte le risque potentiel d'utilisation abusive avec du fentanyl. Les patients traités pour des accès douloureux paroxystiques doivent être informés de ne pas utiliser simultanément deux formulations différentes de fentanyl et d'éléminer tout autre produit contenant du fentanyl prescrit pour les ADP lors du passage à Effentora . Le nombre de comprimés mis à disposition du patient, à tout moment, doit être réduit au minimum pour éviter les erreurs et un surdosage potentiel.

<u>Posologie</u>

<u>Titration de la dose</u>

La posologie « efficace » d'Effentora doit être déterminée individuellement pour chaque patient (titration), c'est-à-dire la dose produisant l'effet antalgique approprié avec un minimum d'effets indésirables. Lors des études cliniques, il n'a pas été possible de prédire la dose efficace d'Effentora pour le traitement des accès douloureux paroxystiques en fonction de la dose quotidienne du traitement de fond morphinique.
Les patients doivent être surveillés étroitement jusqu'à l'obtention d'une dose efficace.

Titration chez des patients recevant du fentanyl pour la première fois
La dose initiale d'Effentora doit être de 100 microgrammes, avec augmentation de la posologie, si nécessaire, conformément à la gamme de dosages disponibles (100, 200, 400, 600, et 800 microgrammes).

Titration chez des patients passant d'un autre médicament contenant du fentanyl à Effentora
Compte tenu du fait que ces produits possèdent des profils d'absorption différents, la substitution ne doit pas se faire selon un rapport de 1:1. Chez les patients passant d'une autre forme orale de citrate de fentanyl à Effentora, la titration de la dose d'Effentora doit être réalisée indépendamment étant donné que la biodisponibilité entre les produits diffère significativement. Néanmoins, chez ces patients, une dose initiale supérieure à 100 microgrammes peut être envisagée.

Méthode de titration
Durant la titration, si une analgésie satisfaisante n'est pas obtenue dans les 30 minutes suivant l'administration d'un seul comprimé, un deuxième comprimé d'Effentora du même dosage peut être utilisé.

Si le traitement d'un accès douloureux paroxystique requiert plus d'un comprimé, il convient d'envisager de passer au dosage immédiatement supérieur pour le traitement de l'accès douloureux paroxystique suivant.

Plusieurs comprimés peuvent être utilisés lors de la phase titration de la dose : jusqu'à quatre comprimés de 100 microgrammes ou jusqu'à quatre comprimés de 200 microgrammes peuvent être utilisés pour traiter un seul accès douloureux paroxystique selon le schéma suivant :
- Si la prise initiale d'un comprimé à 100 microgrammes n'est pas efficace, il faut informer le patient qu'il doit traiter le prochain accès douloureux paroxystique avec deux comprimés de 100 microgrammes. Il est recommandé de placer un comprimé de chaque côté de la bouche. Si cette dose est considérée comme la dose efficace, le traitement des accès douloureux paroxystiques ultérieurs doit être poursuivi avec un seul comprimé de 200 microgrammes d'Effentora.
- Si l'utilisation d'un seul comprimé de 200 microgrammes d'Effentora (ou de deux comprimés de 100 microgrammes) n'est pas considérée comme étant efficace, il faut indiquer au patient de prendre deux comprimés de 200 microgrammes (ou quatre comprimés de 100 microgrammes) pour traiter l'accès douloureux paroxystique suivant. Il est recommandé de placer deux comprimés de chaque côté de la bouche. Si cette dose est considérée comme la dose efficace, le traitement des accès douloureux paroxystiques ultérieurs doit être poursuivi avec un seul comprimé de 400 microgrammes d'Effentora.
- Il convient d'utiliser des comprimés de 200 microgrammes pour une augmentation posologique à 600 microgrammes ou à 800 microgrammes.

Des doses supérieures à 800 microgrammes n'ont pas été évaluées lors des études cliniques.

Il ne faudra pas utiliser plus de deux comprimés pour traiter un même accès douloureux paroxystique, sauf lors de l'adaptation posologique décrite ci-dessus, utilisant jusqu'à quatre comprimés. Lors de la titration, les patients doivent attendre au moins 4 heures avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique par Effentora.

Traitement d'entretien

Une fois la dose efficace déterminée lors de la phase de titration, les patients doivent continuer d'utiliser un seul comprimé de cette dose. Les accès douloureux paroxystiques peuvent varier en intensité et la dose requise d'Effentora pourrait augmenter avec le temps en raison de la progression de la maladie cancéreuse sous-jacente. Dans ces cas, un second comprimé de la même dose peut être utilisé. Si un second comprimé d'Effentora s'est avéré nécessaire plusieurs fois de suite, la dose d'entretien habituelle devrait être réajustée (voir ci-dessous).
Lors du traitement d'entretien, les patients doivent attendre au moins 4 heures avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique.

Réajustement de la dose

La dose d'entretien d'Effentora doit être augmentée si le traitement de plusieurs accès douloureux paroxystiques consécutifs requiert plus d'un comprimé par accès. Pour la dose de réajustement les mêmes principes que ceux décrits pour la titration s'appliquent (voir ci-dessus).
Si les patients présentent régulièrement plus de quatre accès douloureux paroxystiques par 24 heures, il peut être nécessaire de réajuster le traitement morphinique de fond.

Arrêt du traitement

Le traitement par Effentora doit être immédiatement arrêté si le patient ne présente plus d'accès douloureux paroxystiques. Le traitement des douleurs de fond chroniques doit être poursuivi conformément à la prescription.
Si l'arrêt de tout traitement opioïde est nécessaire, le patient doit être surveillé de près par le médecin afin de gérer le risque d'effets liés à un sevrage brutal.

Insuffisance hépatique ou rénale :

Effentora doit être administré avec prudence chez les patients avec une insuffisance hépatique ou rénale modérée ou sévère (voir rubrique 4.4)

Patients présentant une xerostomie

Il est conseillé aux patients présentant une xérostomie de boire de l'eau avant l'administration d'Effentora afin d'humidifier la cavité buccale. Il est conseillé de changer de traitement dans le cas où cette recommandation ne suffirait pas à obtenir une effervescence appropriée du comprimé.

Utilisation chez le sujet âgé (de plus de 65 ans)

Au cours des études cliniques, la dose efficace tendait à être plus faible chez les patients âgés de plus de 65 ans que chez les patients plus jeunes. La plus grande prudence est de rigueur lors de la titration de la dose d'Effentora chez les patients âgés.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité d'Effentora chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

En présence d'humidité, le comprimé d'Effentora utilise une réaction effervescente pour délivrer la substance active. Il est donc recommandé aux patients de ne pas ouvrir la plaquette thermoformée avant d'être prêts à placer le comprimé dans la cavité buccale.

Ouverture de la plaquette thermoformée
Les patients doivent être informés de NE PAS essayer de pousser le comprimé à travers la feuille de couverture car cela pourrait endommager le comprimé gingival. La méthode appropriée pour l'ouverture de la plaquette thermoformée est :
Détacher une des alvéoles de la plaquette thermoformée en découpant selon les perforations. Plier l'alvéole le long de la ligne imprimée sur la feuille de couverture. Retirer la feuille de couverture pour laisser apparaître le comprimé.
Les patients doivent être prévenus qu'il ne faut pas écraser ni couper le comprimé.

Le comprimé ne doit pas être conservé une fois la feuille de couverture retirée car l'intégrité du comprimé ne peut être garantie dans ce cas et il existe un risque d'exposition accidentelle au produit.

Administration des comprimés
Les patients doivent retirer un comprimé de la plaquette thermoformée et le placer immédiatement dans la cavité buccale (près d'une molaire entre la joue et la gencive).

Le comprimé d'Effentora ne doit pas être sucé, mâché ou avalé, car les concentrations plasmatiques seraient alors inférieures à celles obtenues lors de l'utilisation selon les instructions.

Effentora doit être placé dans la cavité buccale et y rester pendant une période de temps suffisante pour permettre la désintégration du comprimé, ce qui prend généralement 14 à 25 minutes.
Le comprimé peut également être placé sous la langue (voir rubrique 5.2).

Après 30 minutes, s'il reste des morceaux de comprimé d'Effentora, il est possible de les avaler avec un verre d'eau.

Le temps de désintégration totale du comprimé après administration par voie buccale transmuqueuse ne semble pas avoir d'influence sur l'exposition systémique précoce au fentanyl.

Lorsqu'un comprimé se trouve dans la cavité buccale, les patients ne doivent ni boire ni manger.
En cas d'irritation des muqueuses buccales, il est recommandé de changer l'emplacement du comprimé.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients non traités par un traitement de fond morphinique, en raison d'un risque accru de dépression respiratoire.

Dépression respiratoire sévère ou obstruction sévère des voies aériennes.

Traitement de la douleur aiguë autre que les accès douloureux paroxystiques.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il est impératif d'informer les patients et les soignants qu'Effentora contient une substance active à une dose qui peut être mortelle, en particulier pour un enfant. Ils doivent donc tenir tous les comprimés hors de la vue et de la portée des enfants.

Afin de réduire au minimum les risques d'effets indésirables liés aux morphiniques et de déterminer la dose efficace, il est indispensable que les patients soient étroitement surveillés par des professionnels de santé durant la phase de titration.

Il est important de s'assurer que le traitement de fond morphinique utilisé pour traiter la douleur chronique du patient a été stabilisé avant d'amorcer un traitement par Effentora et que le patient continue le traitement morphinique de fond tout en prenant Effentora.

<u>Dépression respiratoire</u>
Comme avec tous les opioïdes, l'utilisation de fentanyl est associée à un risque de dépression respiratoire cliniquement significative.L'utilisation chez un patient sélectionné de façon non adaptée (par exemple, chez les patients sans traitement de fond morphinique) et/ou un dosage non adapté du médicament ont entraîné une issue fatale aussi bien avec Effentora qu'avec d'autres spécialités à base de fentanyl.
Effentora doit être utilisé uniquement selon les conditions décrites dans la rubrique 4.1.

<u>Pathologie pulmonaire chronique obstructive</u>

La prudence est de rigueur lors de la titration d'Effentora chez des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive non sévère ou toute autre pathologie les prédisposant à une dépression respiratoire car même administré aux doses thérapeutiques normales, Effentora peut aggraver les troubles respiratoires jusqu'à provoquer une insuffisance respiratoire.

Augmentation de la pression intracrânienne, troubles de la conscience
Effentora ne doit être administré qu'avec une extrême prudence chez les patients qui pourraient être particulièrement sensibles aux effets cérébraux de l'hypercapnie, par exemple chez les patients présentant des signes d'hypertension intracrânienne ou des troubles de la conscience. Les opioïdes pouvant masquer l'évolution clinique en cas de traumatisme crânien, ils ne doivent être utilisés dans ce cadre qu'en cas de nécessité clinique.

Pathologie cardiaque
Le fentanyl peut provoquer une bradycardie. Il doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de bradyarythmie ou une bradyarythmie préexistante.

Insuffisance rénale ou hépatique
En outre, Effentora doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. L'influence d'une insuffisance hépatique ou rénale sur la pharmacocinétique du fentanyl n'a pas été étudiée. Cependant, lors de l'administration intraveineuse, la clairance du fentanyl est modifiée par l'insuffisance hépatique ou rénale en raison d'une altération de la clairance métabolique et de la liaison aux protéines plasmatiques. Après administration d'Effentora, l'insuffisance hépatique ou rénale peut d'une part augmenter la biodisponibilité du fentanyl absorbé par voie buccale et d'autre part diminuer sa clairance systémique, ce qui pourrait entraîner des effets morphiniques accrus et prolongés. Une prudence particulière est donc de rigueur lors de la phase de titration chez des patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale modérée à sévère.

Le traitement par Effentora doit être envisagé avec prudence en cas d'hypovolémie ou d'hypertension.

Syndrome sérotoninergique

Il est conseillé de faire preuve de prudence lorsqu'Effentora est administré en association avec des médicaments qui affectent les systèmes de neurotransmission sérotoninergique.

Un syndrome sérotoninergique, susceptible de mettre en jeu le pronostic vital, peut se développer lors de l'utilisation concomitante de médicaments sérotoninergiques tels que des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), ainsi qu'avec des médicaments qui altèrent le métabolisme de la sérotonine (y compris les inhibiteurs de la monoamine oxydase [IMAO]). Cela peut se produire aux doses recommandées.

Le syndrome sérotoninergique peut s'accompagner d'altérations de l'état mental (p. ex. agitation, hallucinations, coma), d'une instabilité du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), de troubles neuromusculaires (p. ex. hyperréflexie, incoordination, rigidité) et/ou de symptômes gastro-intestinaux (p. ex. nausées, vomissements, diarrhée).

En cas de suspicion de syndrome sérotoninergique, il convient d'arrêter le traitement par Effentora.

Accoutumance, dépendance
Une accoutumance et une dépendance physique et/ou psychologique sont susceptibles d'apparaître lors de l'administration répétée de morphiniques tels que le fentanyl. Cependant, la toxicomanie iatrogène est rare dans le cadre de l'utilisation thérapeutique des morphiniques.

Régime hyposodé
Ce médicament contient 20 mg de sodium par comprimé. Ceci doit être pris en compte en cas de régime hyposodé.

Anaphylaxie et hypersensibilité
Des cas d'anaphylaxie et d'hypersensibilité ont été rapportés avec l'utilisation de médicaments à base de fentanyl administrés par voie buccale transmuqueuse (voir rubrique 4.8).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le fentanyl est principalement métabolisé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4). Par conséquent, des interactions potentielles peuvent survenir en cas d'administration concomitante d'Effentora et d'agents ayant un effet sur l'activité du CYP3A4. L'efficacité d'Effentora peut être réduite en cas d'administration concomitante d'agents ayant un effet inducteur sur l'activité du CYP3A4. L'administration concomitante d'Effentora et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par ex. ritonavir, kétoconazole, itraconazole, troléandomycine, clarithromycine, et nelfinavir) ou modérés (par ex. amprénavir, aprépitant, diltiazem, érythromycine, fluconazole, fosamprénavir, jus de pamplemousse, et vérapamil) est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de fentanyl, ce qui pourrait entraîner des effets indésirables graves, y compris une dépression respiratoire. Les patients recevant Effentora en même temps que des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant une période de temps prolongée. L'augmentation posologique doit être réalisée avec prudence.

L'administration concomitante d'Effentora et d'autres dépresseurs du SNC (autres morphiniques, sédatifs ou hypnotiques, anesthésiques généraux, phénothiazines, tranquillisants, myorelaxants, antihistaminiques sédatifs ou alcool) peut potentialiser les effets dépresseurs de chaque produit.

Compte tenu qu'une potentialisation sévère et imprévisible a été rapportée lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) et d'analgésiques morphiniques, Effentora est contre-indiqué chez les patients ayant reçu des IMAO dans les 14 jours précédant la prise d'Effentora.

L'utilisation concomitante d'antalgiques morphiniques agonistes/antagonistes partiels (exemples : buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) n'est pas recommandée. En effet, ils possèdent une forte affinité pour les récepteurs morphiniques avec une activité intrinsèque relativement faible et donc antagonisent partiellement l'effet analgésique du fentanyl pouvant ainsi induire un syndrome de sevrage chez les patients dépendants aux opioïdes.

Médicaments sérotoninergiques
L'administration concomitante de fentanyl et d'un agent sérotoninergique, tel qu'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, une pathologie pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes sur l'utilisation de fentanyl chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Effentora ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

Un traitement prolongé au cours de la grossesse est associé à un risque de symptômes de sevrage chez le nouveau-né.
Il est recommandé de ne pas utiliser Effentora pendant le travail et l'accouchement (y compris en cas de césarienne), car le fentanyl franchit la barrière placentaire et peut entraîner une dépression respiratoire chez le fœtus. En cas d'administration d'Effentora, un antidote pour l'enfant doit être disponible immédiatement.

Allaitement

Le fentanyl est excrété dans le lait maternel et peut entraîner une sédation et/ou une dépression respiratoire chez le nourrisson. Le fentanyl ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement et celui-ci ne doit pas reprendre moins de 5 jours après la dernière administration du fentanyl.

Fertilité
Il n'existe pas de données sur la fertilité chez l'être humain. Dans les études animales, la fertilité des mâles a été altérée (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, les morphiniques altèrent les capacités mentales et/ou physiques nécessaires à la réalisation de tâches potentiellement dangereuses telles que la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines. Il est recommandé aux patients de ne pas conduire ou utiliser de machines s'ils éprouvent de la somnolence, des étourdissements ou un trouble visuel pendant le traitement par Effentora et de ne pas conduire ou utiliser de machines jusqu'à ce qu'ils sachent comment ils réagissent au traitement.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables attendus avec Effentora sont les effets indésirables typiques des morphiniques. Le plus souvent, ces effets cesseront ou diminueront d'intensité avec la poursuite du traitement et l'obtention de la dose appropriée pour le patient. Cependant, les effets indésirables les plus graves étant la dépression respiratoire (pouvant entraîner une apnée ou un arrêt respiratoire), la dépression circulatoire, l'hypotension et l'état de choc ; l'apparition éventuelle de ces effets doit être étroitement surveillée chez tous les patients.

Les études cliniques menées avec Effentora ayant eu pour but d'évaluer la sécurité et l'efficacité du produit dans le traitement des accès douloureux paroxystiques, les patients inclus ont reçu en même temps d'autres morphiniques (morphine à libération prolongée ou fentanyl par voie transdermique) pour traiter leurs douleurs chroniques.
Par conséquent, il n'est pas possible d'isoler avec certitude les effets indésirables dus au seul traitement par Effentora.

Liste tabulée des effets indésirables
Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec Effentora et/ou d'autres médicaments contenant du fentanyl, durant les essais cliniques ou en post- marketing. Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous selon la classification MedDRA par classe d'organe et par fréquence (les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ≥ 1/10, fréquent ≥ 1/100, < 1/10, peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100, rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000, fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles); au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité :

	Très fréquent	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Fréquence indéterminée**
Infections et infestations		Candidose orale	Pharyngite	Pustule buccale	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie Neutropénie	Thrombocyto-pénie		
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité	

	Très fréquent	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Fréquence indéterminée**
Troubles endocriniens				Hypogonadisme	
Troubles métaboliques et nutritionnels		Anorexie			
Affections psychiatriques		Dépression Anxiété Syndrome confusionnel Insomnie	Humeur euphorique Nervosité Hallucination Hallucination visuelle Changements de l'état mental Dépendance (toxicomanie) Désorientation		
Affections du système nerveux	Etat vertigineux Maux de tête	Dysgueusie Somnolence Léthargie Tremblement Sédation Hypoesthésie Migraine	Diminution du niveau de conscience Trouble de l'attention Trouble de l'équilibre Dysarthrie	Troubles cognitifs dysfonctionnement moteurs	Perte de la conscience Convulsions
Affections oculaires			Trouble de la vision Hyperémie oculaire Vision trouble Diminution de l'acuité visuelle	Sensations oculaires anormales Photopsie	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertiges Acouphènes Inconfort auditif		
Troubles cardiaques		Tachycardie	Bradycardie		
Affections vasculaires		Hypotension Hypertension	Bouffée vasomotrice Bouffée de chaleur		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée Douleur pharyngolaryngée	Dépression respiratoire Syndrome d'apnée du sommeil		Arrêt respiratoire

	Très fréquent	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Fréquence indéterminée**
Affections gastro-intestinales	Nausée Vomissement	Constipation Stomatite Sécheresse buccale Diarrhée Douleur abdominale Reflux gastro-oesophagien Inconfort gastrique Dyspepsie Douleur dentaire	Iléus Ulcération Buccale Hypoaesthésie orale Inconfort oral Décoloration de la muqueuse buccale Glossodynie Bulles au niveau de la langue Douleur gingivale Ulcération de la langue Trouble au niveau de la langue Œsophagite Lèvres gercées Trouble dentaire	Bulles au niveau de la muqueuse buccale Sécheresse labiale	
Affections hépatobiliaires			Dilatation des voies biliaires		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit Hyperhidrose Eruption cutanée	Sueurs froides Œdème facial Prurit généralisé Alopécie	Onychorrhexis	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie Douleur dorsale	Contractions musculaires Faiblesse musculaire		
Affections du rein et des voies urinaires			Rétention urinaire		

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'administration y compris saignements, douleur, ulcère, irritation, paresthésie, anesthésie, érythème, œdème, gonflement et vésicules	Oedème periphérique Fatigue Asthénie Syndrome de sevrage Frissons	Malaise Sensation de faiblesse Inconfort thoracique Sensation de ne pas être dans un état normal Sensation de nervosité Soif Sensation de froid Frissons Sensation de chaud		Pyrexie
Investigations		Perte de poids	Diminution du nombre de plaquettes Augmentation de la fréquence cardiaque Diminution de l'hématocrite Diminution du taux d'hémoglobine		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Chute			

Description des effets indésirables sélectionnés
L'administration répétée des opioïdes tel que le fentanyl, peut entraîner une tolérance, une dépendance physique et/ou psychologique.
Des symptômes de sevrage morphinique tels que nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, tremblements et sudation ont été observés lors de l'utilisation de fentanyl par voie transmuqueuse.
En cas de surdosage, il a été observé une perte de conscience et un arrêt respiratoire.
Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées après commercialisation, dont des éruptions cutanées, des érythèmes , des gonflements des lèvres et du visage et de l'urticaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Les symptômes attendus en cas de surdosage par fentanyl sont de même nature que ceux observés après l'administration intraveineuse de fentanyl ou d'autres morphiniques, et résultent de son action pharmacologique. Les effets indésirables les plus graves sont l'altération des facultés mentales, la

perte de conscience, l’hypotention, la dépression respiratoire, la détresse respiratoire et l’insuffisance respiratoire pouvant entraîner la mort.

Les mesures à prendre immédiatement en cas de surdosage morphinique consistent à retirer immédiatement le comprimé gingival de la bouche du patient s’il s'y trouve encore, s’assurer de la perméabilité des voies respiratoires, effectuer des stimulations physiques et verbales du patient et déterminer son niveau de conscience ainsi que son état ventilatoire et circulatoire et instaurer si nécessaire une ventilation assistée (assistance respiratoire).

Le traitement du surdosage chez une personne qui n'a jamais reçu de traitement morphinique (ingestion accidentelle), nécessite de mettre en place une voie d'abord veineuse et administrer de la naloxone ou un autre antagoniste des morphiniques, selon l'état clinique. La durée de la dépression respiratoire due au surdosage peut être plus longue que les effets de l'antagoniste morphinique (ex. la demi-vie de la naloxone est comprise entre 30 et 81 minutes) et il peut donc être nécessaire de répéter l'administration de l'antidote. Pour plus de détails sur le mode d'emploi de l'antagoniste morphinique utilisé, se référer au résumé des caractéristiques du produit en question.

Chez les patients recevant un traitement morphinique bien toléré, mettre en place une voie d'abord veineuse. Dans certains cas, l'utilisation judicieuse de naloxone ou d'autres antagonistes des morphiniques peut être justifiée, mais elle est associée à un risque de déclenchement d'un syndrome de sevrage aigu.

Bien qu'il n'ait jamais été décrit de rigidité musculaire associée à la dépression respiratoire après administration d’Effentora, un tel phénomène est possible avec le fentanyl ou d'autres morphiniques. Si une telle rigidité musculaire apparaît, il faudra instaurer une ventilation assistée, administrer un antagoniste des morphiniques et, en dernier recours, un curarisant.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : analgésiques, opioïdes, Code ATC : N02AB03.

Le fentanyl, agoniste morphinomimétique pur, agit essentiellement sur le récepteur morphinique μ. Ses effets thérapeutiques principaux sont l’analgésie et la sédation. Les effets pharmacologiques secondaires sont la dépression respiratoire, la bradycardie, l’hypothermie, la constipation, le myosis, la dépendance physique et l’euphorie.

Les effets analgésiques du fentanyl sont liés à ses concentrations plasmatiques. En règle générale, les concentrations efficace et toxique augmentent parallèlement à l’augmentation de la tolérance aux morphiniques. Il existe une grande variation interindividuelle du taux de développement d’une tolérance morphinique. Par conséquent, la titration de la dose d’Effentora permettant d’obtenir l’effet recherché doit être réalisée pour chaque patient (voir rubrique 4.2).

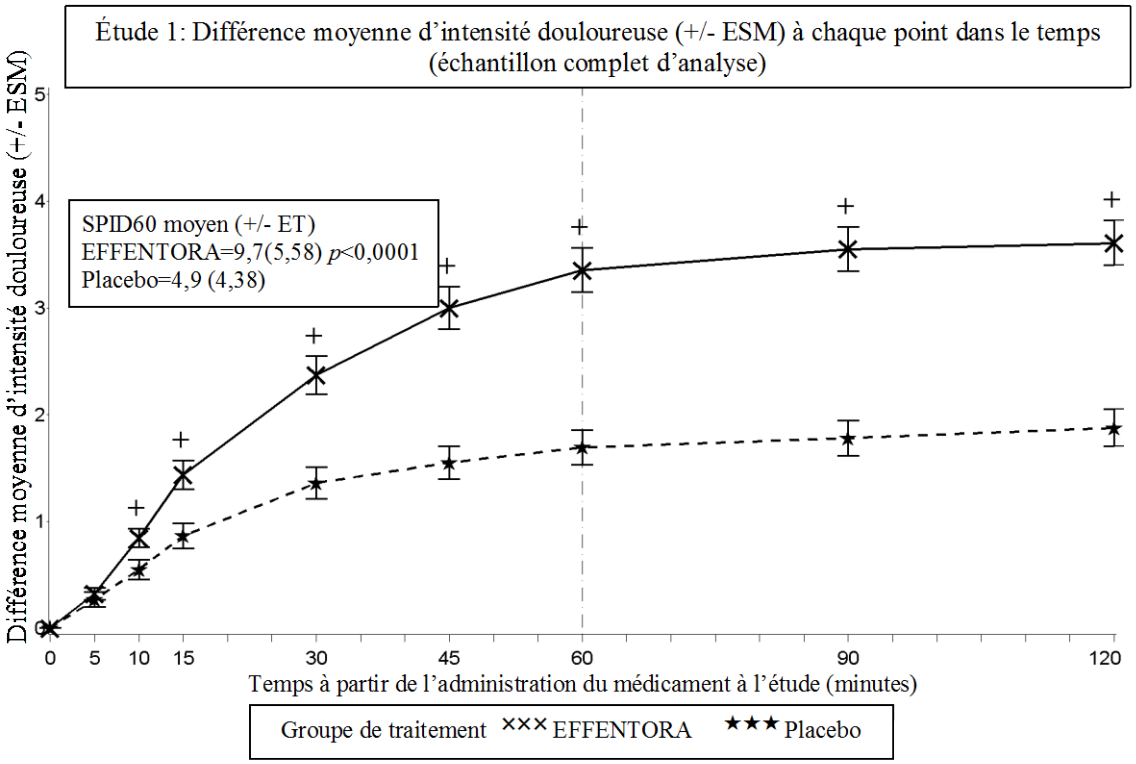
Tous les agonistes des récepteurs morphiniques μ, y compris le fentanyl, induisent une dépression respiratoire dose-dépendante. Le risque de dépression respiratoire est moindre chez les patients qui reçoivent un traitement morphinique de fond, car ces patients développent une tolérance à la dépression respiratoire.

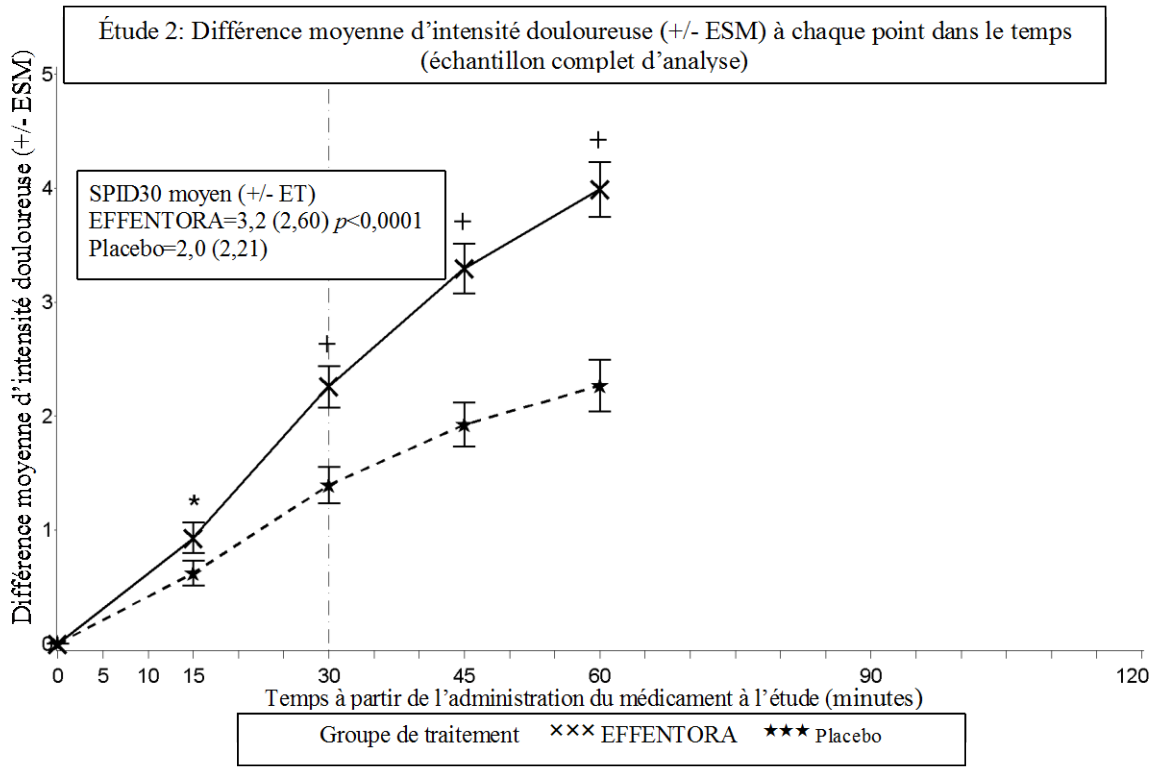
La sécurité et l’efficacité d’Effentora ont été évaluées chez les patients prenant le médicament à l’apparition de l’accès douloureux paroxystique. L’utilisation préventive d’Effentora dans les épisodes douloureux prévisibles n’a pas été étudiée dans les études cliniques. Deux études cliniques croisées, randomisées, en double insu, ont été menées sur un total de 248 patients cancéreux présentant en moyenne 1 à 4 accès douloureux paroxystique(s) quotidien(s) alors qu’ils recevaient un traitement de fond morphinique. La détermination de la dose efficace d’Effentora a été réalisée lors d’une phase initiale de titration en ouvert. Les patients pour lesquels une dose efficace était établie participaient à

la phase en double insu de l'étude. Le critère principal d'efficacité était l'évaluation de l'intensité de la douleur par le patient. Les patients ont évalué l'intensité de la douleur selon une échelle de 11 points. À chaque accès douloureux paroxystique, l'intensité de la douleur était évaluée avant et à différents points dans le temps après le traitement.

La titration d'une dose efficace a été possible chez 67 % des patients.

Dans l'étude clinique pivotale (étude 1), le critère principal d'évaluation a été la somme moyenne des différences des scores d'intensité douloureuse évaluée de la prise du traitement jusqu'à 60 minutes compris (SPID60). Cette valeur a été statistiquement significative par rapport au placebo ($p < 0,0001$).




Étude 2: Différence moyenne d'intensité douloureuse (+/- ESM) à chaque point dans le temps (échantillon complet d'analyse)
Différence moyenne d'intensité douloureuse (+/- ESM)
SPID30 moyen (+/- ET)
EFFENTORA=3,2 (2,60) p<0,0001
Placebo=2,0 (2,21)
0 5 10 15 30 45 60 90 120
Temps à partir de l'administration du médicament à l'étude (minutes)
Groupe de traitement ××× EFFENTORA ★★★ Placebo

* $p<0,01$ EFFENTORA contre placebo, en faveur d'EFFENTORA, par test des rangs signés de Wilcoxon sur échantillon unique
\+ $p<0,0001$ EFFENTORA contre placebo, en faveur d'EFFENTORA, par test des rangs signés de Wilcoxon sur échantillon unique
DID=différence d'intensité douloureuse; ESM=erreur standard de la moyenne

Dans la seconde étude pivotale (étude 2), le critère principal d'évaluation était SPID30. Cette valeur a également été statistiquement significative par rapport au placebo ($p < 0,0001$).

Le soulagement des accès douloureux paroxystiques induit par Effentora a été significativement supérieur à celui du placebo dès 10 minutes dans l'étude 1 et dès 15 minutes (évaluation la plus précoce) dans l'étude 2. Ces différences ont continué à être statistiquement significatives à chaque point dans le temps et dans chacune des deux études.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Généralités
Le fentanyl est une substance très lipophile et peut être absorbé très rapidement par la muqueuse buccale et plus lentement par la voie gastro-intestinale conventionnelle. Il subit un métabolisme par effet de premier passage hépatique et intestinal, mais ses métabolites ne contribuent pas à ses effets thérapeutiques.

Effentora utilise une réaction effervescente pour délivrer la substance active, ce qui permet d'augmenter le taux et la proportion de fentanyl absorbé par la muqueuse buccale. La réaction effervescente est accompagnée de modifications transitoires du pH qui peuvent améliorer la dissolution (à un pH plus bas) ou la perméabilité membranaire (à un pH plus élevé).

Le temps de présence du comprimé (défini comme étant la période de temps de désintégration totale du comprimé après administration orale) ne semble pas avoir d'influence sur l'exposition systémique précoce au fentanyl. Une étude comparative entre un comprimé d'Effentora à 400 mcg administré soit par voie buccale (par exemple, entre la joue et la gencive) soit par voie sublinguale, a montré la bioéquivalence de ces deux voies d'administration.

L'effet d'une insuffisance rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique d'Effentora n'a pas été étudié.

Absorption
Après administration par voie buccale transmuqueuse d'Effentora, le fentanyl est rapidement absorbé avec une biodisponibilité absolue de 65 %. Le profil d'absorption d'Effentora résulte largement d'une absorption initiale rapide à partir de la muqueuse buccale. Les prélèvements sanguins montrent que les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues dans l'heure qui suit l'administration par voie buccale transmuqueuse. Environ 50 % de la dose totale administrée est rapidement absorbée par la voie transmuqueuse et devient disponible sur le plan systémique. Les 50 % restants de la dose totale sont ingérés et lentement absorbés à partir du tractus gastro-intestinal. Environ 30 % de la fraction ingérée (50 % de la dose totale) échappent à l'élimination lors du premier passage hépatique et intestinal et devient disponible sur le plan systémique.

Le tableau ci-dessous illustre les principaux paramètres pharmacocinétiques.

Paramètres pharmacocinétiques chez les sujets adultes recevant Effentora*

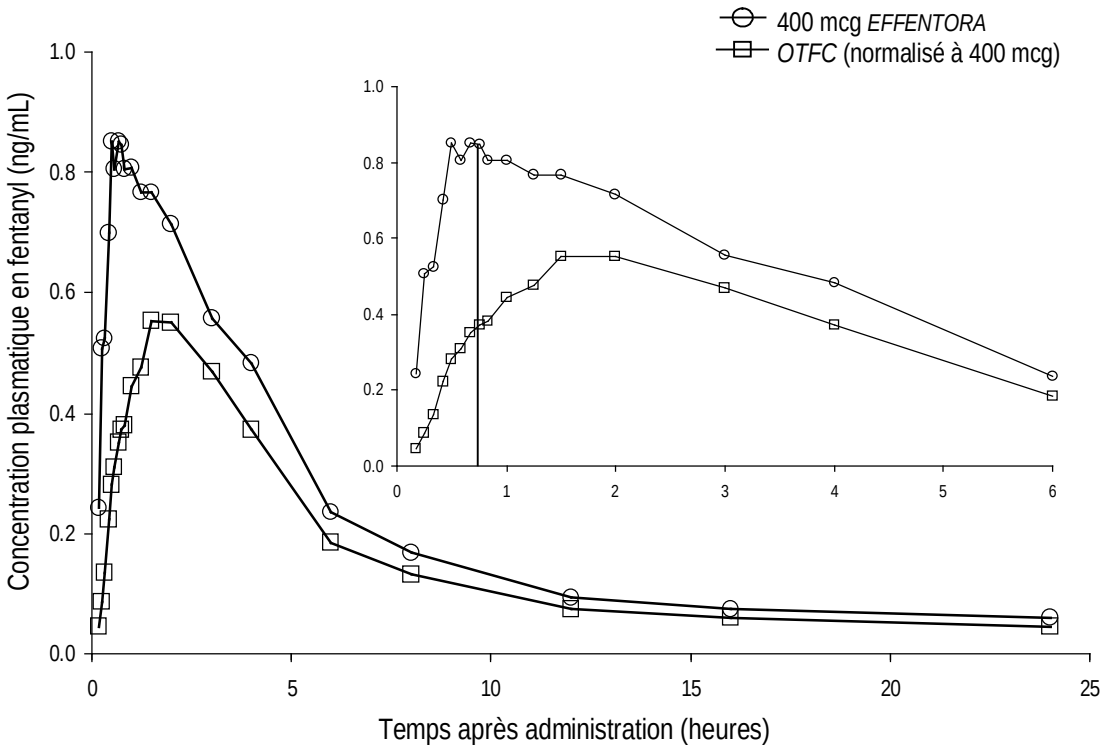
Paramètre pharmacocinétique	Effentora **400 microgrammes**
Biodisponibilité absolue	**65 %** (± 20 %)
Fraction absorbée par voie transmuqueuse	**48 %** (± 31,8 %)
T_{max} (minute) **	**46,8** (20-240)
C_{max} (ng/mL)	**1,02** (± 0,42)
$ASC_{0\text{-}tmax}$ (ng.hr/mL)	**0,40** (± 0,18)
$ASC_{0\text{-}inf}$ (ng.hr/mL)	**6,48** (± 2,98**)**

* sur la base des échantillons sanguins veineux (plasma). Les concentrations du citrate de fentanyl obtenues dans le sérum étaient supérieures à celles du plasma. L'ASC et la C_{max} ont été respectivement d'environ 20 % à 30 % supérieures à l'ASC et à la C_{max} du plasma. La raison de cette différence n'est pas connue.

** Valeurs médianes de T_{max} (valeurs extrêmes).

Lors d'études de pharmacocinétique comparant la biodisponibilité absolue et relative d'Effentora à celle du citrate de fentanyl par voie buccale transmuqueuse (OTFC), le taux et la fraction d'absorption du fentanyl d'Effentora se sont avérés avoir une exposition 30 % à 50 % supérieure à celle du citrate de fentanyl par voie buccale transmuqueuse. Chez les patients passant d'une autre forme orale de citrate de fentanyl à Effentora, la titration de la dose d'Effentora doit être réalisée indépendamment étant donné que la biodisponibilité entre les produits diffère significativement. Néanmoins, chez ces patients, une dose initiale supérieure à 100 microgrammes peut être envisagée.

Concentrations plasmatiques moyennes dans le temps
Profils après dose unique d' *EFFENTORA* et OTFC* chez les sujets sains



Les données d'*OTFC* ont été ajustées (800 mcg à 400 mcg)
**OTFC* = citrate de fentanyl par voie buccale transmuqueuse

Des différences d'exposition à Effentora ont été observées au cours d'une étude clinique chez des patients atteints de mucite de grade 1. La C_{max} et l'ASC_{0-8} ont été respectivement 1 % et 25 % plus élevées chez les patients atteints de mucite par rapport à ceux qui n'étaient pas atteints. Les différences observées n'étaient pas cliniquement significatives.

Distribution
Le fentanyl est une substance fortement lipophile qui présente une bonne distribution extravasculaire et un volume apparent de distribution élevé. Après administration buccale d'Effentora, le fentanyl subit une distribution initiale rapide qui représente une équilibration du fentanyl entre le plasma et les tissus fortement vascularisés (cerveau, cœur et poumons). Par la suite, le fentanyl est redistribué entre le compartiment tissulaire profond (tissus musculaires et adipeux) et le plasma.

Le taux de liaison du fentanyl aux protéines plasmatiques est de 80 à 85 %. La principale protéine de liaison est l'alpha-1 glycoprotéine acide mais l'albumine et les lipoprotéines sont également impliquées, dans une certaine mesure. L'acidose augmente la fraction libre de fentanyl.

Métabolisme
Les voies métaboliques empruntées par Effentora après administration buccale n'ont pas été déterminées lors des études cliniques. Le fentanyl est métabolisé en norfentanyl dans le foie et la muqueuse intestinale sous l'effet de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Lors des expérimentations animales, le norfentanyl n'a pas montré d'effet pharmacologique. Plus de 90 % de la dose de fentanyl administrée sont éliminés par biotransformation en métabolites N-désalkylés et hydroxylés inactifs.

Elimination
Après administration intraveineuse de fentanyl, moins de 7 % de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée dans les urines et seul 1 % environ est excrété sous forme inchangée dans les selles. Les métabolites sont essentiellement excrétés par voie urinaire, l'excrétion fécale étant moins importante.

Après administration d'Effentora, la phase terminale d'élimination du fentanyl résulte de la redistribution entre le plasma et un compartiment tissulaire profond. Cette phase d'élimination est lente et résulte en une demi-vie d'élimination terminale médiane $t_{1/2}$ d'environ 22 heures après administration buccale de la forme effervescente et d'environ 18 heures après administration intraveineuse. La clairance plasmatique totale de fentanyl après administration intraveineuse est d'environ 42 L/h.

Linéarité/non-linéarité
Pour la gamme de dosages disponibles (100 à 1 000 microgrammes), les paramètres pharmacocinétiques du fentanyl sont dose-proportionnels.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité et de cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études de toxicité sur le développement embryo-fœtal conduites chez le rat et le lapin n'ont révélé aucune malformation ou modification du développement lorsqu'Effentora était administré pendant la période d'organogenèse.

Dans une étude de fertilité et de développement embryonnaire précoce chez le rat, un effet médié par les mâles a été observé à forte dose (300 mcg/kg/jour, voie sous-cutanée) qui est considéré comme secondaire aux effets sédatifs du fentanyl dans les études animales.
Dans les études de développement pré et post-natal chez le rat, le taux de survie de la descendance était significativement réduit à des doses entraînant une toxicité maternelle sévère. Les effets des doses toxiques maternelles sur la première génération sont : un retard du développement physique, des fonctions sensorielles, du reflexe et du comportement. Ces effets peuvent être des effets indirects de négligence maternelle et/ ou de diminution de l'allaitement ou un effet direct du fentanyl.

Les études de cancérogenèse (test alternatif par voie cutanée chez la souris transgéniques Tg.AC durant 26 semaines, étude de cancérogénèse par voie sous-cutanée chez le rat durant deux ans) avec le fentanyl n'ont pas révélé de résultats suggérant un potentiel oncogène. L'analyse de coupes de cerveau provenant de l'étude de cancérogenèse réalisée chez le rat a montré des lésions cérébrales chez les animaux ayant reçu des doses élevées de citrate de fentanyl. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue.

6. DONNÉS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Carbonate d'hydrogène de sodium
Carbonate de sodium anhydre
Acide citrique anhydre
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l’humidité.

6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur

Plaquette thermoformée laminée d’aluminium [PVC/aluminium/polyamide/PVC] avec une feuille de couverture [papier/polyester].

Les plaquettes thermoformées sont disponibles en étuis de 4 ou 28 comprimés individuels. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d’élimination

Il est impératif d’informer les patients et le personnel soignant d’éliminer, dès qu’ils ne sont plus nécessaires, tous les comprimés non utilisés au terme du traitement.

Tout médicament utilisé ou non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/441/003-004

9. DATE DE PRÈMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

Date de première autorisation :20 février 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Effentora 400 microgrammes, comprimés gingivaux

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 400 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate).

Excipient(s) à effet notoire : Chaque comprimé contient 20 mg de sodium.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gingival.

Comprimé plat, blanc, rond, à bords biseautés, portant l'inscription « C » d'un côté et de l'autre côté : « 4 ».

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Effentora est indiqué pour le traitement des accès douloureux paroxystiques chez les adultes ayant un cancer et recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.
Un accès douloureux paroxystique est une exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond.
Les patients sous traitement de fond morphinique sont ceux prenant au moins 60 mg de morphine par voie orale par jour, au moins 25 microgrammes de fentanyl transdermique par heure, au moins 30 mg d'oxycodone par jour, au moins 8 mg d'hydromorphone par voie orale par jour ou une dose équianalgésique d'un autre opioïde pendant une durée d'au moins une semaine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et suivi par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des traitements morphiniques chez les patients atteints de cancer. Les médecins doivent prendre en compte le risque potentiel d'utilisation abusive avec du fentanyl. Les patients traités pour des accès douloureux paroxystiques doivent être informés de ne pas utiliser simultanément deux formulations différentes de fentanyl et d'éléminer tout autre produit contenant du fentanyl prescrit pour les ADP lors du passage à Effentora . Le nombre de comprimés mis à disposition du patient, à tout moment, doit être réduit au minimum pour éviter les erreurs et un surdosage potentiel.

<u>Posologie</u>

<u>Titration de la dose</u>

La posologie « efficace » d'Effentora doit être déterminée individuellement pour chaque patient (titration), c'est-à-dire la dose produisant l'effet antalgique approprié avec un minimum d'effets indésirables. Lors des études cliniques, il n'a pas été possible de prédire la dose efficace d'Effentora pour le traitement des accès douloureux paroxystiques en fonction de la dose quotidienne du traitement de fond morphinique.
Les patients doivent être surveillés étroitement jusqu'à l'obtention d'une dose efficace.

Titration chez des patients recevant du fentanyl pour la première fois
La dose initiale d'Effentora doit être de 100 microgrammes, avec augmentation de la posologie, si nécessaire, conformément à la gamme de dosages disponibles (100, 200, 400, 600, et 800 microgrammes).

Titration chez des patients passant d'un autre médicament contenant du fentanyl à Effentora
Compte tenu du fait que ces produits possèdent des profils d'absorption différents, la substitution ne doit pas se faire selon un rapport de 1:1. Chez les patients passant d'une autre forme orale de citrate de fentanyl à Effentora, la titration de la dose d'Effentora doit être réalisée indépendamment étant donné que la biodisponibilité entre les produits diffère significativement. Néanmoins, chez ces patients, une dose initiale supérieure à 100 microgrammes peut être envisagée.

Méthode de titration
Durant la titration, si une analgésie satisfaisante n'est pas obtenue dans les 30 minutes suivant l'administration d'un seul comprimé, un deuxième comprimé d'Effentora du même dosage peut être utilisé.

Si le traitement d'un accès douloureux paroxystique requiert plus d'un comprimé, il convient d'envisager de passer au dosage immédiatement supérieur pour le traitement de l'accès douloureux paroxystique suivant.

Plusieurs comprimés peuvent être utilisés lors de la phase titration de la dose : jusqu'à quatre comprimés de 100 microgrammes ou jusqu'à quatre comprimés de 200 microgrammes peuvent être utilisés pour traiter un seul accès douloureux paroxystique selon le schéma suivant :
- Si la prise initiale d'un comprimé à 100 microgrammes n'est pas efficace, il faut informer le patient qu'il doit traiter le prochain accès douloureux paroxystique avec deux comprimés de 100 microgrammes. Il est recommandé de placer un comprimé de chaque côté de la bouche. Si cette dose est considérée comme la dose efficace, le traitement des accès douloureux paroxystiques ultérieurs doit être poursuivi avec un seul comprimé de 200 microgrammes d'Effentora.
- Si l'utilisation d'un seul comprimé de 200 microgrammes d'Effentora (ou de deux comprimés de 100 microgrammes) n'est pas considérée comme étant efficace, il faut indiquer au patient de prendre deux comprimés de 200 microgrammes (ou quatre comprimés de 100 microgrammes) pour traiter l'accès douloureux paroxystique suivant. Il est recommandé de placer deux comprimés de chaque côté de la bouche. Si cette dose est considérée comme la dose efficace, le traitement des accès douloureux paroxystiques ultérieurs doit être poursuivi avec un seul comprimé de 400 microgrammes d'Effentora.
- Il convient d'utiliser des comprimés de 200 microgrammes pour une augmentation posologique à 600 microgrammes ou à 800 microgrammes.

Des doses supérieures à 800 microgrammes n'ont pas été évaluées lors des études cliniques.

Il ne faudra pas utiliser plus de deux comprimés pour traiter un même accès douloureux paroxystique, sauf lors de l'adaptation posologique décrite ci-dessus, utilisant jusqu'à quatre comprimés. Lors de la titration, les patients doivent attendre au moins 4 heures avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique par Effentora.

Traitement d'entretien

Une fois la dose efficace déterminée lors de la phase de titration, les patients doivent continuer d'utiliser un seul comprimé de cette dose. Les accès douloureux paroxystiques peuvent varier en intensité et la dose requise d'Effentora pourrait augmenter avec le temps en raison de la progression de la maladie cancéreuse sous-jacente. Dans ces cas, un second comprimé de la même dose peut être utilisé. Si un second comprimé d'Effentora s'est avéré nécessaire plusieurs fois de suite, la dose d'entretien habituelle devrait être réajustée (voir ci-dessous).
Lors du traitement d'entretien, les patients doivent attendre au moins 4 heures avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique.

Réajustement de la dose

La dose d'entretien d'Effentora doit être augmentée si le traitement de plusieurs accès douloureux paroxystiques consécutifs requiert plus d'un comprimé par accès. Pour la dose de réajustement les mêmes principes que ceux décrits pour la titration s'appliquent (voir ci-dessus).
Si les patients présentent régulièrement plus de quatre accès douloureux paroxystiques par 24 heures, il peut être nécessaire de réajuster le traitement morphinique de fond.

Arrêt du traitement

Le traitement par Effentora doit être immédiatement arrêté si le patient ne présente plus d'accès douloureux paroxystiques. Le traitement des douleurs de fond chroniques doit être poursuivi conformément à la prescription.
Si l'arrêt de tout traitement opioïde est nécessaire, le patient doit être surveillé de près par le médecin afin de gérer le risque d'effets liés à un sevrage brutal.

Insuffisance hépatique ou rénale :

Effentora doit être administré avec prudence chez les patients avec une insuffisance hépatique ou rénale modérée ou sévère (voir rubrique 4.4)

Patients présentant une xerostomie

Il est conseillé aux patients présentant une xérostomie de boire de l'eau avant l'administration d'Effentora afin d'humidifier la cavité buccale. Il est conseillé de changer de traitement dans le cas où cette recommandation ne suffirait pas à obtenir une effervescence appropriée du comprimé.

Utilisation chez le sujet âgé (de plus de 65 ans)

Au cours des études cliniques, la dose efficace tendait à être plus faible chez les patients âgés de plus de 65 ans que chez les patients plus jeunes. La plus grande prudence est de rigueur lors de la titration de la dose d'Effentora chez les patients âgés.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité d'Effentora chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

En présence d'humidité, le comprimé d'Effentora utilise une réaction effervescente pour délivrer la substance active. Il est donc recommandé aux patients de ne pas ouvrir la plaquette thermoformée avant d'être prêts à placer le comprimé dans la cavité buccale.

Ouverture de la plaquette thermoformée
Les patients doivent être informés de NE PAS essayer de pousser le comprimé à travers la feuille de couverture car cela pourrait endommager le comprimé gingival. La méthode appropriée pour l'ouverture de la plaquette thermoformée est :
Détacher une des alvéoles de la plaquette thermoformée en découpant selon les perforations. Plier l'alvéole le long de la ligne imprimée sur la feuille de couverture. Retirer la feuille de couverture pour laisser apparaître le comprimé.
Les patients doivent être prévenus qu'il ne faut pas écraser ni couper le comprimé.

Le comprimé ne doit pas être conservé une fois la feuille de couverture retirée car l'intégrité du comprimé ne peut être garantie dans ce cas et il existe un risque d'exposition accidentelle au produit.

Administration des comprimés
Les patients doivent retirer un comprimé de la plaquette thermoformée et le placer immédiatement dans la cavité buccale (près d'une molaire entre la joue et la gencive).

Le comprimé d'Effentora ne doit pas être sucé, mâché ou avalé, car les concentrations plasmatiques seraient alors inférieures à celles obtenues lors de l'utilisation selon les instructions.

Effentora doit être placé dans la cavité buccale et y rester pendant une période de temps suffisante pour permettre la désintégration du comprimé, ce qui prend généralement 14 à 25 minutes.
Le comprimé peut également être placé sous la langue (voir rubrique 5.2).

Après 30 minutes, s'il reste des morceaux de comprimé d'Effentora, il est possible de les avaler avec un verre d'eau.

Le temps de désintégration totale du comprimé après administration par voie buccale transmuqueuse ne semble pas avoir d'influence sur l'exposition systémique précoce au fentanyl.

Lorsqu'un comprimé se trouve dans la cavité buccale, les patients ne doivent ni boire ni manger.
En cas d'irritation des muqueuses buccales, il est recommandé de changer l'emplacement du comprimé.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients non traités par un traitement de fond morphinique, en raison d'un risque accru de dépression respiratoire.

Dépression respiratoire sévère ou obstruction sévère des voies aériennes.

Traitement de la douleur aiguë autre que les accès douloureux paroxystiques.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il est impératif d'informer les patients et les soignants qu'Effentora contient une substance active à une dose qui peut être mortelle, en particulier pour un enfant. Ils doivent donc tenir tous les comprimés hors de la vue et de la portée des enfants.

Afin de réduire au minimum les risques d'effets indésirables liés aux morphiniques et de déterminer la dose efficace, il est indispensable que les patients soient étroitement surveillés par des professionnels de santé durant la phase de titration.

Il est important de s'assurer que le traitement de fond morphinique utilisé pour traiter la douleur chronique du patient a été stabilisé avant d'amorcer un traitement par Effentora et que le patient continue le traitement morphinique de fond tout en prenant Effentora.

<u>Dépression respiratoire</u>
Comme avec tous les opioïdes, l'utilisation de fentanyl est associée à un risque de dépression respiratoire cliniquement significative.L'utilisation chez un patient sélectionné de façon non adaptée (par exemple, chez les patients sans traitement de fond morphinique) et/ou un dosage non adapté du médicament ont entraîné une issue fatale aussi bien avec Effentora qu'avec d'autres spécialités à base de fentanyl.
Effentora doit être utilisé uniquement selon les conditions décrites dans la rubrique 4.1.

<u>Pathologie pulmonaire chronique obstructive</u>

La prudence est de rigueur lors de la titration d'Effentora chez des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive non sévère ou toute autre pathologie les prédisposant à une dépression respiratoire car même administré aux doses thérapeutiques normales, Effentora peut aggraver les troubles respiratoires jusqu'à provoquer une insuffisance respiratoire.

Augmentation de la pression intracrânienne, troubles de la conscience
Effentora ne doit être administré qu'avec une extrême prudence chez les patients qui pourraient être particulièrement sensibles aux effets cérébraux de l'hypercapnie, par exemple chez les patients présentant des signes d'hypertension intracrânienne ou des troubles de la conscience. Les opioïdes pouvant masquer l'évolution clinique en cas de traumatisme crânien, ils ne doivent être utilisés dans ce cadre qu'en cas de nécessité clinique.

Pathologie cardiaque
Le fentanyl peut provoquer une bradycardie. Il doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de bradyarythmie ou une bradyarythmie préexistante.

Insuffisance rénale ou hépatique
En outre, Effentora doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. L'influence d'une insuffisance hépatique ou rénale sur la pharmacocinétique du fentanyl n'a pas été étudiée. Cependant, lors de l'administration intraveineuse, la clairance du fentanyl est modifiée par l'insuffisance hépatique ou rénale en raison d'une altération de la clairance métabolique et de la liaison aux protéines plasmatiques. Après administration d'Effentora, l'insuffisance hépatique ou rénale peut d'une part augmenter la biodisponibilité du fentanyl absorbé par voie buccale et d'autre part diminuer sa clairance systémique, ce qui pourrait entraîner des effets morphiniques accrus et prolongés. Une prudence particulière est donc de rigueur lors de la phase de titration chez des patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale modérée à sévère.

Le traitement par Effentora doit être envisagé avec prudence en cas d'hypovolémie ou d'hypertension.

Syndrome sérotoninergique

Il est conseillé de faire preuve de prudence lorsqu'Effentora est administré en association avec des médicaments qui affectent les systèmes de neurotransmission sérotoninergique.

Un syndrome sérotoninergique, susceptible de mettre en jeu le pronostic vital, peut se développer lors de l'utilisation concomitante de médicaments sérotoninergiques tels que des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), ainsi qu'avec des médicaments qui altèrent le métabolisme de la sérotonine (y compris les inhibiteurs de la monoamine oxydase [IMAO]). Cela peut se produire aux doses recommandées.

Le syndrome sérotoninergique peut s'accompagner d'altérations de l'état mental (p. ex. agitation, hallucinations, coma), d'une instabilité du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), de troubles neuromusculaires (p. ex. hyperréflexie, incoordination, rigidité) et/ou de symptômes gastro-intestinaux (p. ex. nausées, vomissements, diarrhée).

En cas de suspicion de syndrome sérotoninergique, il convient d'arrêter le traitement par Effentora.

Accoutumance, dépendance
Une accoutumance et une dépendance physique et/ou psychologique sont susceptibles d'apparaître lors de l'administration répétée de morphiniques tels que le fentanyl. Cependant, la toxicomanie iatrogène est rare dans le cadre de l'utilisation thérapeutique des morphiniques.

Régime hyposodé
Ce médicament contient 20 mg de sodium par comprimé. Ceci doit être pris en compte en cas de régime hyposodé.

Anaphylaxie et hypersensibilité
Des cas d'anaphylaxie et d'hypersensibilité ont été rapportés avec l'utilisation de médicaments à base de fentanyl administrés par voie buccale transmuqueuse (voir rubrique 4.8).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le fentanyl est principalement métabolisé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4). Par conséquent, des interactions potentielles peuvent survenir en cas d'administration concomitante d'Effentora et d'agents ayant un effet sur l'activité du CYP3A4. L'efficacité d'Effentora peut être réduite en cas d'administration concomitante d'agents ayant un effet inducteur sur l'activité du CYP3A4. L'administration concomitante d'Effentora et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par ex. ritonavir, kétoconazole, itraconazole, troléandomycine, clarithromycine, et nelfinavir) ou modérés (par ex. amprénavir, aprépitant, diltiazem, érythromycine, fluconazole, fosamprénavir, jus de pamplemousse, et vérapamil) est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de fentanyl, ce qui pourrait entraîner des effets indésirables graves, y compris une dépression respiratoire. Les patients recevant Effentora en même temps que des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant une période de temps prolongée. L'augmentation posologique doit être réalisée avec prudence.

L'administration concomitante d'Effentora et d'autres dépresseurs du SNC (autres morphiniques, sédatifs ou hypnotiques, anesthésiques généraux, phénothiazines, tranquillisants, myorelaxants, antihistaminiques sédatifs ou alcool) peut potentialiser les effets dépresseurs de chaque produit.

Compte tenu qu'une potentialisation sévère et imprévisible a été rapportée lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) et d'analgésiques morphiniques, Effentora est contre-indiqué chez les patients ayant reçu des IMAO dans les 14 jours précédant la prise d'Effentora.

L'utilisation concomitante d'antalgiques morphiniques agonistes/antagonistes partiels (exemples : buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) n'est pas recommandée. En effet, ils possèdent une forte affinité pour les récepteurs morphiniques avec une activité intrinsèque relativement faible et donc antagonisent partiellement l'effet analgésique du fentanyl pouvant ainsi induire un syndrome de sevrage chez les patients dépendants aux opioïdes.

Médicaments sérotoninergiques
L'administration concomitante de fentanyl et d'un agent sérotoninergique, tel qu'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, une pathologie pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes sur l'utilisation de fentanyl chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Effentora ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

Un traitement prolongé au cours de la grossesse est associé à un risque de symptômes de sevrage chez le nouveau-né.
Il est recommandé de ne pas utiliser Effentora pendant le travail et l'accouchement (y compris en cas de césarienne), car le fentanyl franchit la barrière placentaire et peut entraîner une dépression respiratoire chez le fœtus. En cas d'administration d'Effentora, un antidote pour l'enfant doit être disponible immédiatement.

Allaitement

Le fentanyl est excrété dans le lait maternel et peut entraîner une sédation et/ou une dépression respiratoire chez le nourrisson. Le fentanyl ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement et celui-ci ne doit pas reprendre moins de 5 jours après la dernière administration du fentanyl.

Fertilité
Il n'existe pas de données sur la fertilité chez l'être humain. Dans les études animales, la fertilité des mâles a été altérée (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, les morphiniques altèrent les capacités mentales et/ou physiques nécessaires à la réalisation de tâches potentiellement dangereuses telles que la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines. Il est recommandé aux patients de ne pas conduire ou utiliser de machines s'ils éprouvent de la somnolence, des étourdissements ou un trouble visuel pendant le traitement par Effentora et de ne pas conduire ou utiliser de machines jusqu'à ce qu'ils sachent comment ils réagissent au traitement.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables attendus avec Effentora sont les effets indésirables typiques des morphiniques. Le plus souvent, ces effets cesseront ou diminueront d'intensité avec la poursuite du traitement et l'obtention de la dose appropriée pour le patient. Cependant, les effets indésirables les plus graves étant la dépression respiratoire (pouvant entraîner une apnée ou un arrêt respiratoire), la dépression circulatoire, l'hypotension et l'état de choc ; l'apparition éventuelle de ces effets doit être étroitement surveillée chez tous les patients.

Les études cliniques menées avec Effentora ayant eu pour but d'évaluer la sécurité et l'efficacité du produit dans le traitement des accès douloureux paroxystiques, les patients inclus ont reçu en même temps d'autres morphiniques (morphine à libération prolongée ou fentanyl par voie transdermique) pour traiter leurs douleurs chroniques.
Par conséquent, il n'est pas possible d'isoler avec certitude les effets indésirables dus au seul traitement par Effentora.

Liste tabulée des effets indésirables
Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec Effentora et/ou d'autres médicaments contenant du fentanyl, durant les essais cliniques ou en post- marketing. Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous selon la classification MedDRA par classe d'organe et par fréquence (les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ≥ 1/10, fréquent ≥ 1/100, < 1/10, peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100, rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000, fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles); au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité :

	Très fréquent	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Fréquence indéterminée**
Infections et infestations		Candidose orale	Pharyngite	Pustule buccale	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie Neutropénie	Thrombocyto-pénie		
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité	

	Très fréquent	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Fréquence indéterminée**
Troubles endocriniens				Hypogonadisme	
Troubles métaboliques et nutritionnels		Anorexie			
Affections psychiatriques		Dépression Anxiété Syndrome confusionnel Insomnie	Humeur euphorique Nervosité Hallucination Hallucination visuelle Changements de l'état mental Dépendance (toxicomanie) Désorientation		
Affections du système nerveux	Etat vertigineux Maux de tête	Dysgueusie Somnolence Léthargie Tremblement Sédation Hypoesthésie Migraine	Diminution du niveau de conscience Trouble de l'attention Trouble de l'équilibre Dysarthrie	Troubles cognitifs dysfonctionnement moteurs	Perte de la conscience Convulsions
Affections oculaires			Trouble de la vision Hyperémie oculaire Vision trouble Diminution de l'acuité visuelle	Sensations oculaires anormales Photopsie	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertiges Acouphènes Inconfort auditif		
Troubles cardiaques		Tachycardie	Bradycardie		
Affections vasculaires		Hypotension Hypertension	Bouffée vasomotrice Bouffée de chaleur		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée Douleur pharyngolaryngée	Dépression respiratoire Syndrome d'apnée du sommeil		Arrêt respiratoire

	Très fréquent	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Fréquence indéterminée**
Affections gastro-intestinales	Nausée Vomissement	Constipation Stomatite Sécheresse buccale Diarrhée Douleur abdominale Reflux gastro-oesophagien Inconfort gastrique Dyspepsie Douleur dentaire	Iléus Ulcération Buccale Hypoaesthésie orale Inconfort oral Décoloration de la muqueuse buccale Glossodynie Bulles au niveau de la langue Douleur gingivale Ulcération de la langue Trouble au niveau de la langue Œsophagite Lèvres gercées Trouble dentaire	Bulles au niveau de la muqueuse buccale Sécheresse labiale	
Affections hépatobiliaires			Dilatation des voies biliaires		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit Hyperhidrose Eruption cutanée	Sueurs froides Œdème facial Prurit généralisé Alopécie	Onychorrhexis	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie Douleur dorsale	Contractions musculaires Faiblesse musculaire		
Affections du rein et des voies urinaires			Rétention urinaire		

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'administration y compris saignements, douleur, ulcère, irritation, paresthésie, anesthésie, érythème, œdème, gonflement et vésicules	Oedème periphérique Fatigue Asthénie Syndrome de sevrage Frissons	Malaise Sensation de faiblesse Inconfort thoracique Sensation de ne pas être dans un état normal Sensation de nervosité Soif Sensation de froid Frissons Sensation de chaud		Pyrexie
Investigations		Perte de poids	Diminution du nombre de plaquettes Augmentation de la fréquence cardiaque Diminution de l'hématocrite Diminution du taux d'hémoglobine		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Chute			

Description des effets indésirables sélectionnés
L'administration répétée des opioïdes tel que le fentanyl, peut entraîner une tolérance, une dépendance physique et/ou psychologique.
Des symptômes de sevrage morphinique tels que nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, tremblements et sudation ont été observés lors de l'utilisation de fentanyl par voie transmuqueuse.
En cas de surdosage, il a été observé une perte de conscience et un arrêt respiratoire.
Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées après commercialisation, dont des éruptions cutanées, des érythèmes, des gonflements des lèvres et du visage et de l'urticaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Les symptômes attendus en cas de surdosage par fentanyl sont de même nature que ceux observés après l'administration intraveineuse de fentanyl ou d'autres morphiniques, et résultent de son action pharmacologique. Les effets indésirables les plus graves sont l'altération des facultés mentales, la

perte de conscience, l’hypotention, la dépression respiratoire, la détresse respiratoire et l’insuffisance respiratoire pouvant entraîner la mort.

Les mesures à prendre immédiatement en cas de surdosage morphinique consistent à retirer immédiatement le comprimé gingival de la bouche du patient s’il s'y trouve encore, s’assurer de la perméabilité des voies respiratoires, effectuer des stimulations physiques et verbales du patient et déterminer son niveau de conscience ainsi que son état ventilatoire et circulatoire et instaurer si nécessaire une ventilation assistée (assistance respiratoire).

Le traitement du surdosage chez une personne qui n'a jamais reçu de traitement morphinique (ingestion accidentelle), nécessite de mettre en place une voie d'abord veineuse et administrer de la naloxone ou un autre antagoniste des morphiniques, selon l'état clinique. La durée de la dépression respiratoire due au surdosage peut être plus longue que les effets de l'antagoniste morphinique (ex. la demi-vie de la naloxone est comprise entre 30 et 81 minutes) et il peut donc être nécessaire de répéter l'administration de l'antidote. Pour plus de détails sur le mode d'emploi de l'antagoniste morphinique utilisé, se référer au résumé des caractéristiques du produit en question.

Chez les patients recevant un traitement morphinique bien toléré, mettre en place une voie d'abord veineuse. Dans certains cas, l'utilisation judicieuse de naloxone ou d'autres antagonistes des morphiniques peut être justifiée, mais elle est associée à un risque de déclenchement d'un syndrome de sevrage aigu.

Bien qu'il n'ait jamais été décrit de rigidité musculaire associée à la dépression respiratoire après administration d’Effentora, un tel phénomène est possible avec le fentanyl ou d'autres morphiniques. Si une telle rigidité musculaire apparaît, il faudra instaurer une ventilation assistée, administrer un antagoniste des morphiniques et, en dernier recours, un curarisant.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : analgésiques, opioïdes, Code ATC : N02AB03.

Le fentanyl, agoniste morphinomimétique pur, agit essentiellement sur le récepteur morphinique μ. Ses effets thérapeutiques principaux sont l’analgésie et la sédation. Les effets pharmacologiques secondaires sont la dépression respiratoire, la bradycardie, l’hypothermie, la constipation, le myosis, la dépendance physique et l’euphorie.

Les effets analgésiques du fentanyl sont liés à ses concentrations plasmatiques. En règle générale, les concentrations efficace et toxique augmentent parallèlement à l’augmentation de la tolérance aux morphiniques. Il existe une grande variation interindividuelle du taux de développement d’une tolérance morphinique. Par conséquent, la titration de la dose d’Effentora permettant d’obtenir l’effet recherché doit être réalisée pour chaque patient (voir rubrique 4.2).

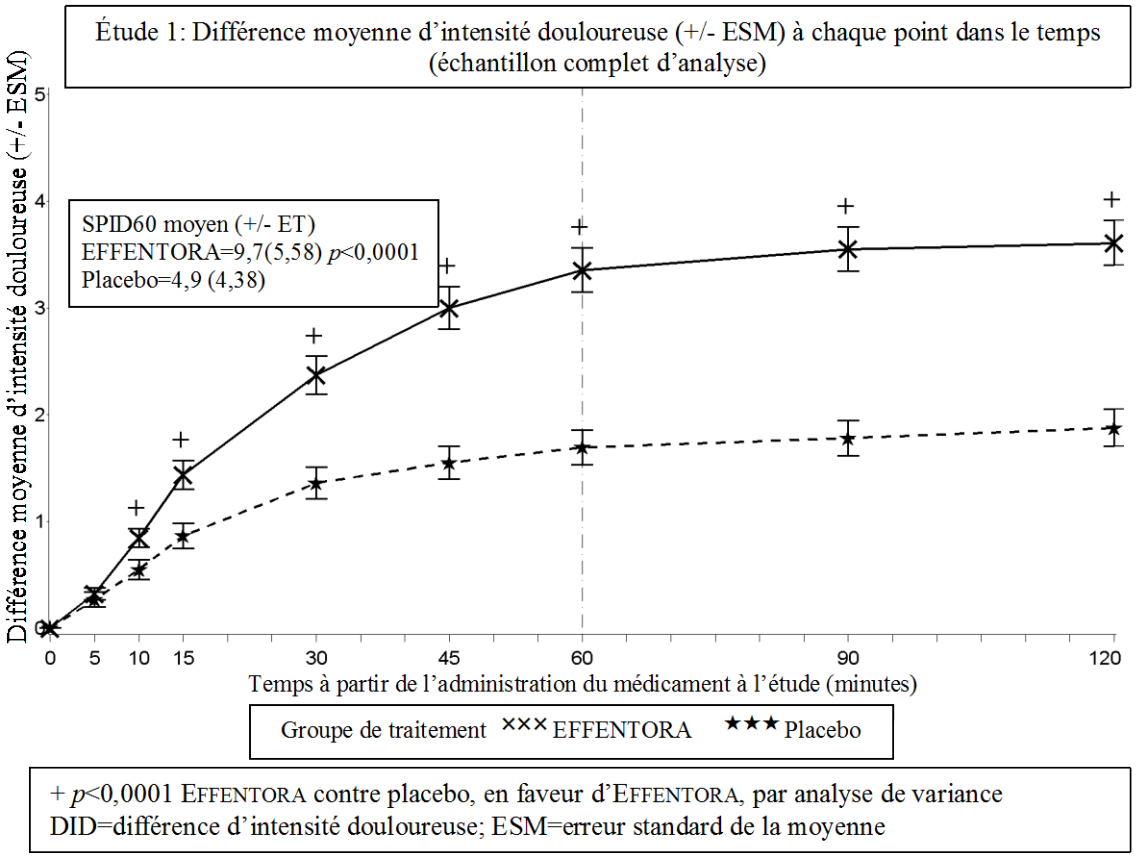
Tous les agonistes des récepteurs morphiniques μ, y compris le fentanyl, induisent une dépression respiratoire dose-dépendante. Le risque de dépression respiratoire est moindre chez les patients qui reçoivent un traitement morphinique de fond, car ces patients développent une tolérance à la dépression respiratoire.

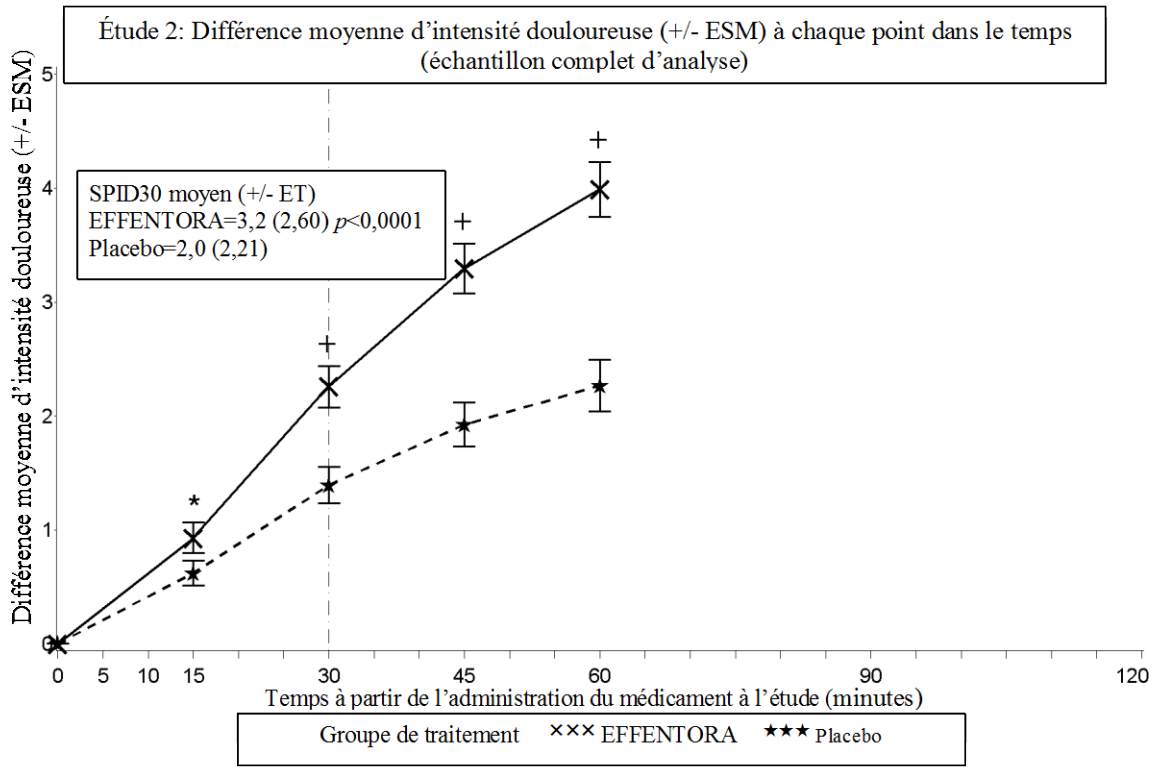
La sécurité et l’efficacité d’Effentora ont été évaluées chez les patients prenant le médicament à l’apparition de l’accès douloureux paroxystique. L’utilisation préventive d’Effentora dans les épisodes douloureux prévisibles n’a pas été étudiée dans les études cliniques. Deux études cliniques croisées, randomisées, en double insu, ont été menées sur un total de 248 patients cancéreux présentant en moyenne 1 à 4 accès douloureux paroxystique(s) quotidien(s) alors qu’ils recevaient un traitement de fond morphinique. La détermination de la dose efficace d’Effentora a été réalisée lors d’une phase initiale de titration en ouvert. Les patients pour lesquels une dose efficace était établie participaient à

la phase en double insu de l'étude. Le critère principal d'efficacité était l'évaluation de l'intensité de la douleur par le patient. Les patients ont évalué l'intensité de la douleur selon une échelle de 11 points. À chaque accès douloureux paroxystique, l'intensité de la douleur était évaluée avant et à différents points dans le temps après le traitement.

La titration d'une dose efficace a été possible chez 67 % des patients.

Dans l'étude clinique pivotale (étude 1), le critère principal d'évaluation a été la somme moyenne des différences des scores d'intensité douloureuse évaluée de la prise du traitement jusqu'à 60 minutes compris (SPID60). Cette valeur a été statistiquement significative par rapport au placebo ($p < 0,0001$).




Étude 2: Différence moyenne d'intensité douloureuse (+/- ESM) à chaque point dans le temps (échantillon complet d'analyse)
Différence moyenne d'intensité douloureuse (+/- ESM)
SPID30 moyen (+/- ET)
EFFENTORA=3,2 (2,60) p<0,0001
Placebo=2,0 (2,21)
0 5 10 15 30 45 60 90 120
Temps à partir de l'administration du médicament à l'étude (minutes)
Groupe de traitement ××× EFFENTORA ★★★ Placebo

* $p<0,01$ EFFENTORA contre placebo, en faveur d'EFFENTORA, par test des rangs signés de Wilcoxon sur échantillon unique
\+ $p<0,0001$ EFFENTORA contre placebo, en faveur d'EFFENTORA, par test des rangs signés de Wilcoxon sur échantillon unique
DID=différence d'intensité douloureuse; ESM=erreur standard de la moyenne

Dans la seconde étude pivotale (étude 2), le critère principal d'évaluation était SPID30. Cette valeur a également été statistiquement significative par rapport au placebo ($p < 0,0001$).

Le soulagement des accès douloureux paroxystiques induit par Effentora a été significativement supérieur à celui du placebo dès 10 minutes dans l'étude 1 et dès 15 minutes (évaluation la plus précoce) dans l'étude 2. Ces différences ont continué à être statistiquement significatives à chaque point dans le temps et dans chacune des deux études.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Généralités
Le fentanyl est une substance très lipophile et peut être absorbé très rapidement par la muqueuse buccale et plus lentement par la voie gastro-intestinale conventionnelle. Il subit un métabolisme par effet de premier passage hépatique et intestinal, mais ses métabolites ne contribuent pas à ses effets thérapeutiques.

Effentora utilise une réaction effervescente pour délivrer la substance active, ce qui permet d'augmenter le taux et la proportion de fentanyl absorbé par la muqueuse buccale. La réaction effervescente est accompagnée de modifications transitoires du pH qui peuvent améliorer la dissolution (à un pH plus bas) ou la perméabilité membranaire (à un pH plus élevé).

Le temps de présence du comprimé (défini comme étant la période de temps de désintégration totale du comprimé après administration orale) ne semble pas avoir d'influence sur l'exposition systémique précoce au fentanyl. Une étude comparative entre un comprimé d'Effentora à 400 mcg administré soit par voie buccale (par exemple, entre la joue et la gencive) soit par voie sublinguale, a montré la bioéquivalence de deux voies d'administration.

L'effet d'une insuffisance rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique d'Effentora n'a pas été étudié.

Absorption
Après administration par voie buccale transmuqueuse d'Effentora, le fentanyl est rapidement absorbé avec une biodisponibilité absolue de 65 %. Le profil d'absorption d'Effentora résulte largement d'une absorption initiale rapide à partir de la muqueuse buccale. Les prélèvements sanguins montrent que les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues dans l'heure qui suit l'administration par voie buccale transmuqueuse. Environ 50 % de la dose totale administrée est rapidement absorbée par la voie transmuqueuse et devient disponible sur le plan systémique. Les 50 % restants de la dose totale sont ingérés et lentement absorbés à partir du tractus gastro-intestinal. Environ 30 % de la fraction ingérée (50 % de la dose totale) échappent à l'élimination lors du premier passage hépatique et intestinal et devient disponible sur le plan systémique.

Le tableau ci-dessous illustre les principaux paramètres pharmacocinétiques.

Paramètres pharmacocinétiques chez les sujets adultes recevant Effentora*

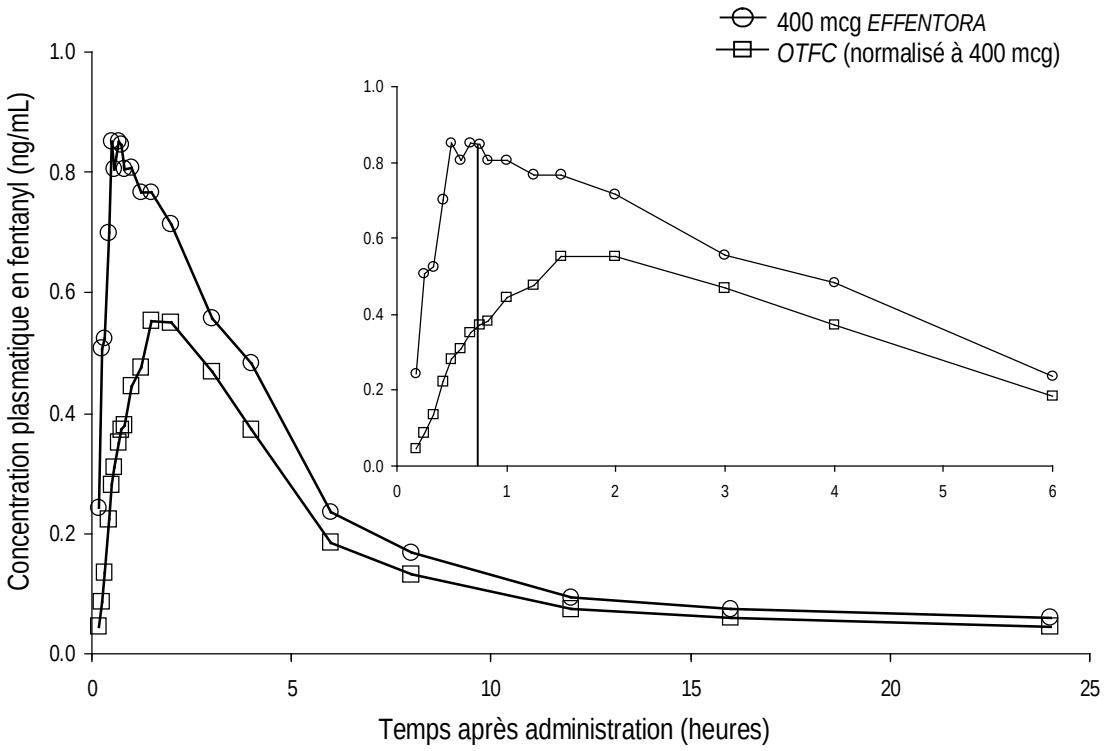
Paramètre pharmacocinétique	Effentora **400 microgrammes**
Biodisponibilité absolue	**65 %** (± 20 %)
Fraction absorbée par voie transmuqueuse	**48 %** (± 31,8 %)
T_{max} (minute) **	**46,8** (20-240)
C_{max} (ng/mL)	**1,02** (± 0,42)
$ASC_{0\text{-}tmax}$ (ng.hr/mL)	**0,40** (± 0,18)
$ASC_{0\text{-}inf}$ (ng.hr/mL)	**6,48** (± 2,98**)**

* sur la base des échantillons sanguins veineux (plasma). Les concentrations du citrate de fentanyl obtenues dans le sérum étaient supérieures à celles du plasma. L'ASC et la C_{max} ont été respectivement d'environ 20 % à 30 % supérieures à l'ASC et à la C_{max} du plasma. La raison de cette différence n'est pas connue.

** Valeurs médianes de T_{max} (valeurs extrêmes).

Lors d'études de pharmacocinétique comparant la biodisponibilité absolue et relative d'Effentora à celle du citrate de fentanyl par voie buccale transmuqueuse (OTFC), le taux et la fraction d'absorption du fentanyl d'Effentora se sont avérés avoir une exposition 30 % à 50 % supérieure à celle du citrate de fentanyl par voie buccale transmuqueuse. Chez les patients passant d'une autre forme orale de citrate de fentanyl à Effentora, la titration de la dose d'Effentora doit être réalisée indépendamment étant donné que la biodisponibilité entre les produits diffère significativement. Néanmoins, chez ces patients, une dose initiale supérieure à 100 microgrammes peut être envisagée.

Concentrations plasmatiques moyennes dans le temps
Profils après dose unique d' *EFFENTORA* et OTFC* chez les sujets sains



Les données d'*OTFC* ont été ajustées (800 mcg à 400 mcg)
**OTFC* = citrate de fentanyl par voie buccale transmuqueuse

Des différences d'exposition à Effentora ont été observées au cours d'une étude clinique chez des patients atteints de mucite de grade 1. La C_{max} et l'ASC_{0-8} ont été respectivement 1 % et 25 % plus élevées chez les patients atteints de mucite par rapport à ceux qui n'étaient pas atteints. Les différences observées n'étaient pas cliniquement significatives.

Distribution
Le fentanyl est une substance fortement lipophile qui présente une bonne distribution extravasculaire et un volume apparent de distribution élevé. Après administration buccale d'Effentora, le fentanyl subit une distribution initiale rapide qui représente une équilibration du fentanyl entre le plasma et les tissus fortement vascularisés (cerveau, cœur et poumons). Par la suite, le fentanyl est redistribué entre le compartiment tissulaire profond (tissus musculaires et adipeux) et le plasma.

Le taux de liaison du fentanyl aux protéines plasmatiques est de 80 à 85 %. La principale protéine de liaison est l'alpha-1 glycoprotéine acide mais l'albumine et les lipoprotéines sont également impliquées, dans une certaine mesure. L'acidose augmente la fraction libre de fentanyl.

Métabolisme
Les voies métaboliques empruntées par Effentora après administration buccale n'ont pas été déterminées lors des études cliniques. Le fentanyl est métabolisé en norfentanyl dans le foie et la muqueuse intestinale sous l'effet de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Lors des expérimentations animales, le norfentanyl n'a pas montré d'effet pharmacologique. Plus de 90 % de la dose de fentanyl administrée sont éliminés par biotransformation en métabolites N-désalkylés et hydroxylés inactifs.

Elimination
Après administration intraveineuse de fentanyl, moins de 7 % de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée dans les urines et seul 1 % environ est excrété sous forme inchangée dans les selles. Les métabolites sont essentiellement excrétés par voie urinaire, l'excrétion fécale étant moins importante.

Après administration d'Effentora, la phase terminale d'élimination du fentanyl résulte de la redistribution entre le plasma et un compartiment tissulaire profond. Cette phase d'élimination est lente et résulte en une demi-vie d'élimination terminale médiane $t_{1/2}$ d'environ 22 heures après administration buccale de la forme effervescente et d'environ 18 heures après administration intraveineuse. La clairance plasmatique totale de fentanyl après administration intraveineuse est d'environ 42 L/h.

Linéarité/non-linéarité
Pour la gamme de dosages disponibles (100 à 1 000 microgrammes), les paramètres pharmacocinétiques du fentanyl sont dose-proportionnels.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité et de cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études de toxicité sur le développement embryo-fœtal conduites chez le rat et le lapin n'ont révélé aucune malformation ou modification du développement lorsqu'Effentora était administré pendant la période d'organogenèse.

Dans une étude de fertilité et de développement embryonnaire précoce chez le rat, un effet médié par les mâles a été observé à forte dose (300 mcg/kg/jour, voie sous-cutanée) qui est considéré comme secondaire aux effets sédatifs du fentanyl dans les études animales.
Dans les études de développement pré et post-natal chez le rat, le taux de survie de la descendance était significativement réduit à des doses entraînant une toxicité maternelle sévère. Les effets des doses toxiques maternelles sur la première génération sont : un retard du développement physique, des fonctions sensorielles, du reflexe et du comportement. Ces effets peuvent être des effets indirects de négligence maternelle et/ ou de diminution de l'allaitement ou un effet direct du fentanyl.

Les études de cancérogenèse (test alternatif par voie cutanée chez la souris transgéniques Tg.AC durant 26 semaines, étude de cancérogénèse par voie sous-cutanée chez le rat durant deux ans) avec le fentanyl n'ont pas révélé de résultats suggérant un potentiel oncogène. L'analyse de coupes de cerveau provenant de l'étude de cancérogenèse réalisée chez le rat a montré des lésions cérébrales chez les animaux ayant reçu des doses élevées de citrate de fentanyl. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue.

6. DONNÉS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Carbonate d'hydrogène de sodium
Carbonate de sodium anhydre
Acide citrique anhydre
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l’humidité.

6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur

Plaquette thermoformée laminée d’aluminium [PVC/aluminium/polyamide/PVC] avec une feuille de couverture [papier/polyester].

Les plaquettes thermoformées sont disponibles en étuis de 4 ou 28 comprimés individuels. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d’élimination

Il est impératif d’informer les patients et le personnel soignant d’éliminer, dès qu’ils ne sont plus nécessaires, tous les comprimés non utilisés au terme du traitement.

Tout médicament utilisé ou non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/441/005-006

9. DATE DE PRÈMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

Date de première autorisation :20 février 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Effentora 600 microgrammes, comprimés gingivaux

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 600 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate).

Excipient(s) à effet notoire : Chaque comprimé contient 20 mg de sodium.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gingival.

Comprimé plat, blanc, rond, à bords biseautés, portant l'inscription « C » d'un côté et de l'autre côté : « 6 ».

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Effentora est indiqué pour le traitement des accès douloureux paroxystiques chez les adultes ayant un cancer et recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.
Un accès douloureux paroxystique est une exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond.
Les patients sous traitement de fond morphinique sont ceux prenant au moins 60 mg de morphine par voie orale par jour, au moins 25 microgrammes de fentanyl transdermique par heure, au moins 30 mg d'oxycodone par jour, au moins 8 mg d'hydromorphone par voie orale par jour ou une dose équianalgésique d'un autre opioïde pendant une durée d'au moins une semaine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et suivi par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des traitements morphiniques chez les patients atteints de cancer. Les médecins doivent prendre en compte le risque potentiel d'utilisation abusive avec du fentanyl. Les patients traités pour des accès douloureux paroxystiques doivent être informés de ne pas utiliser simultanément deux formulations différentes de fentanyl et d'éliminer tout autre produit contenant du fentanyl prescrit pour les ADP lors du passage à Effentora . Le nombre de comprimés mis à disposition du patient, à tout moment, doit être réduit au minimum pour éviter les erreurs et un surdosage potentiel.

<u>Posologie</u>

<u>Titration de la dose</u>

La posologie « efficace » d'Effentora doit être déterminée individuellement pour chaque patient (titration), c'est-à-dire la dose produisant l'effet antalgique approprié avec un minimum d'effets indésirables. Lors des études cliniques, il n'a pas été possible de prédire la dose efficace d'Effentora pour le traitement des accès douloureux paroxystiques en fonction de la dose quotidienne du traitement de fond morphinique.
Les patients doivent être surveillés étroitement jusqu'à l'obtention d'une dose efficace.

Titration chez des patients recevant du fentanyl pour la première fois
La dose initiale d'Effentora doit être de 100 microgrammes, avec augmentation de la posologie, si nécessaire, conformément à la gamme de dosages disponibles (100, 200, 400, 600, et 800 microgrammes).

Titration chez des patients passant d'un autre médicament contenant du fentanyl à Effentora
Compte tenu du fait que ces produits possèdent des profils d'absorption différents, la substitution ne doit pas se faire selon un rapport de 1:1. Chez les patients passant d'une autre forme orale de citrate de fentanyl à Effentora, la titration de la dose d'Effentora doit être réalisée indépendamment étant donné que la biodisponibilité entre les produits diffère significativement. Néanmoins, chez ces patients, une dose initiale supérieure à 100 microgrammes peut être envisagée.

Méthode de titration
Durant la titration, si une analgésie satisfaisante n'est pas obtenue dans les 30 minutes suivant l'administration d'un seul comprimé, un deuxième comprimé d'Effentora du même dosage peut être utilisé.

Si le traitement d'un accès douloureux paroxystique requiert plus d'un comprimé, il convient d'envisager de passer au dosage immédiatement supérieur pour le traitement de l'accès douloureux paroxystique suivant.

Plusieurs comprimés peuvent être utilisés lors de la phase titration de la dose : jusqu'à quatre comprimés de 100 microgrammes ou jusqu'à quatre comprimés de 200 microgrammes peuvent être utilisés pour traiter un seul accès douloureux paroxystique selon le schéma suivant :
- Si la prise initiale d'un comprimé à 100 microgrammes n'est pas efficace, il faut informer le patient qu'il doit traiter le prochain accès douloureux paroxystique avec deux comprimés de 100 microgrammes. Il est recommandé de placer un comprimé de chaque côté de la bouche. Si cette dose est considérée comme la dose efficace, le traitement des accès douloureux paroxystiques ultérieurs doit être poursuivi avec un seul comprimé de 200 microgrammes d'Effentora.
- Si l'utilisation d'un seul comprimé de 200 microgrammes d'Effentora (ou de deux comprimés de 100 microgrammes) n'est pas considérée comme étant efficace, il faut indiquer au patient de prendre deux comprimés de 200 microgrammes (ou quatre comprimés de 100 microgrammes) pour traiter l'accès douloureux paroxystique suivant. Il est recommandé de placer deux comprimés de chaque côté de la bouche. Si cette dose est considérée comme la dose efficace, le traitement des accès douloureux paroxystiques ultérieurs doit être poursuivi avec un seul comprimé de 400 microgrammes d'Effentora.
- Il convient d'utiliser des comprimés de 200 microgrammes pour une augmentation posologique à 600 microgrammes ou à 800 microgrammes.

Des doses supérieures à 800 microgrammes n'ont pas été évaluées lors des études cliniques.

Il ne faudra pas utiliser plus de deux comprimés pour traiter un même accès douloureux paroxystique, sauf lors de l'adaptation posologique décrite ci-dessus, utilisant jusqu'à quatre comprimés. Lors de la titration, les patients doivent attendre au moins 4 heures avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique par Effentora.

Traitement d'entretien

Une fois la dose efficace déterminée lors de la phase de titration, les patients doivent continuer d'utiliser un seul comprimé de cette dose. Les accès douloureux paroxystiques peuvent varier en intensité et la dose requise d'Effentora pourrait augmenter avec le temps en raison de la progression de la maladie cancéreuse sous-jacente. Dans ces cas, un second comprimé de la même dose peut être utilisé. Si un second comprimé d'Effentora s'est avéré nécessaire plusieurs fois de suite, la dose d'entretien habituelle devrait être réajustée (voir ci-dessous).
Lors du traitement d'entretien, les patients doivent attendre au moins 4 heures avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique.

Réajustement de la dose

La dose d'entretien d'Effentora doit être augmentée si le traitement de plusieurs accès douloureux paroxystiques consécutifs requiert plus d'un comprimé par accès. Pour la dose de réajustement les mêmes principes que ceux décrits pour la titration s'appliquent (voir ci-dessus).
Si les patients présentent régulièrement plus de quatre accès douloureux paroxystiques par 24 heures, il peut être nécessaire de réajuster le traitement morphinique de fond.

Arrêt du traitement

Le traitement par Effentora doit être immédiatement arrêté si le patient ne présente plus d'accès douloureux paroxystiques. Le traitement des douleurs de fond chroniques doit être poursuivi conformément à la prescription.
Si l'arrêt de tout traitement opioïde est nécessaire, le patient doit être surveillé de près par le médecin afin de gérer le risque d'effets liés à un sevrage brutal.

Insuffisance hépatique ou rénale :

Effentora doit être administré avec prudence chez les patients avec une insuffisance hépatique ou rénale modérée ou sévère (voir rubrique 4.4)

Patients présentant une xerostomie

Il est conseillé aux patients présentant une xérostomie de boire de l'eau avant l'administration d'Effentora afin d'humidifier la cavité buccale. Il est conseillé de changer de traitement dans le cas où cette recommandation ne suffirait pas à obtenir une effervescence appropriée du comprimé.

Utilisation chez le sujet âgé (de plus de 65 ans)

Au cours des études cliniques, la dose efficace tendait à être plus faible chez les patients âgés de plus de 65 ans que chez les patients plus jeunes. La plus grande prudence est de rigueur lors de la titration de la dose d'Effentora chez les patients âgés.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité d'Effentora chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

En présence d'humidité, le comprimé d'Effentora utilise une réaction effervescente pour délivrer la substance active. Il est donc recommandé aux patients de ne pas ouvrir la plaquette thermoformée avant d'être prêts à placer le comprimé dans la cavité buccale.

Ouverture de la plaquette thermoformée
Les patients doivent être informés de NE PAS essayer de pousser le comprimé à travers la feuille de couverture car cela pourrait endommager le comprimé gingival. La méthode appropriée pour l'ouverture de la plaquette thermoformée est :
Détacher une des alvéoles de la plaquette thermoformée en découpant selon les perforations. Plier l'alvéole le long de la ligne imprimée sur la feuille de couverture. Retirer la feuille de couverture pour laisser apparaître le comprimé.
Les patients doivent être prévenus qu'il ne faut pas écraser ni couper le comprimé.

Le comprimé ne doit pas être conservé une fois la feuille de couverture retirée car l'intégrité du comprimé ne peut être garantie dans ce cas et il existe un risque d'exposition accidentelle au produit.

Administration des comprimés
Les patients doivent retirer un comprimé de la plaquette thermoformée et le placer immédiatement dans la cavité buccale (près d'une molaire entre la joue et la gencive).

Le comprimé d'Effentora ne doit pas être sucé, mâché ou avalé, car les concentrations plasmatiques seraient alors inférieures à celles obtenues lors de l'utilisation selon les instructions.

Effentora doit être placé dans la cavité buccale et y rester pendant une période de temps suffisante pour permettre la désintégration du comprimé, ce qui prend généralement 14 à 25 minutes.
Le comprimé peut également être placé sous la langue (voir rubrique 5.2).

Après 30 minutes, s'il reste des morceaux de comprimé d'Effentora, il est possible de les avaler avec un verre d'eau.

Le temps de désintégration totale du comprimé après administration par voie buccale transmuqueuse ne semble pas avoir d'influence sur l'exposition systémique précoce au fentanyl.

Lorsqu'un comprimé se trouve dans la cavité buccale, les patients ne doivent ni boire ni manger.
En cas d'irritation des muqueuses buccales, il est recommandé de changer l'emplacement du comprimé.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients non traités par un traitement de fond morphinique, en raison d'un risque accru de dépression respiratoire.

Dépression respiratoire sévère ou obstruction sévère des voies aériennes.

Traitement de la douleur aiguë autre que les accès douloureux paroxystiques.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il est impératif d'informer les patients et les soignants qu'Effentora contient une substance active à une dose qui peut être mortelle, en particulier pour un enfant. Ils doivent donc tenir tous les comprimés hors de la vue et de la portée des enfants.

Afin de réduire au minimum les risques d'effets indésirables liés aux morphiniques et de déterminer la dose efficace, il est indispensable que les patients soient étroitement surveillés par des professionnels de santé durant la phase de titration.

Il est important de s'assurer que le traitement de fond morphinique utilisé pour traiter la douleur chronique du patient a été stabilisé avant d'amorcer un traitement par Effentora et que le patient continue le traitement morphinique de fond tout en prenant Effentora.

<u>Dépression respiratoire</u>
Comme avec tous les opioïdes, l'utilisation de fentanyl est associée à un risque de dépression respiratoire cliniquement significative.L'utilisation chez un patient sélectionné de façon non adaptée (par exemple, chez les patients sans traitement de fond morphinique) et/ou un dosage non adapté du médicament ont entraîné une issue fatale aussi bien avec Effentora qu'avec d'autres spécialités à base de fentanyl.
Effentora doit être utilisé uniquement selon les conditions décrites dans la rubrique 4.1.

<u>Pathologie pulmonaire chronique obstructive</u>

La prudence est de rigueur lors de la titration d'Effentora chez des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive non sévère ou toute autre pathologie les prédisposant à une dépression respiratoire car même administré aux doses thérapeutiques normales, Effentora peut aggraver les troubles respiratoires jusqu'à provoquer une insuffisance respiratoire.

Augmentation de la pression intracrânienne, troubles de la conscience
Effentora ne doit être administré qu'avec une extrême prudence chez les patients qui pourraient être particulièrement sensibles aux effets cérébraux de l'hypercapnie, par exemple chez les patients présentant des signes d'hypertension intracrânienne ou des troubles de la conscience. Les opioïdes pouvant masquer l'évolution clinique en cas de traumatisme crânien, ils ne doivent être utilisés dans ce cadre qu'en cas de nécessité clinique.

Pathologie cardiaque
Le fentanyl peut provoquer une bradycardie. Il doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de bradyarythmie ou une bradyarythmie préexistante.

Insuffisance rénale ou hépatique
En outre, Effentora doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. L'influence d'une insuffisance hépatique ou rénale sur la pharmacocinétique du fentanyl n'a pas été étudiée. Cependant, lors de l'administration intraveineuse, la clairance du fentanyl est modifiée par l'insuffisance hépatique ou rénale en raison d'une altération de la clairance métabolique et de la liaison aux protéines plasmatiques. Après administration d'Effentora, l'insuffisance hépatique ou rénale peut d'une part augmenter la biodisponibilité du fentanyl absorbé par voie buccale et d'autre part diminuer sa clairance systémique, ce qui pourrait entraîner des effets morphiniques accrus et prolongés. Une prudence particulière est donc de rigueur lors de la phase de titration chez des patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale modérée à sévère.

Le traitement par Effentora doit être envisagé avec prudence en cas d'hypovolémie ou d'hypertension.

Syndrome sérotoninergique

Il est conseillé de faire preuve de prudence lorsqu'Effentora est administré en association avec des médicaments qui affectent les systèmes de neurotransmission sérotoninergique.

Un syndrome sérotoninergique, susceptible de mettre en jeu le pronostic vital, peut se développer lors de l'utilisation concomitante de médicaments sérotoninergiques tels que des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), ainsi qu'avec des médicaments qui altèrent le métabolisme de la sérotonine (y compris les inhibiteurs de la monoamine oxydase [IMAO]). Cela peut se produire aux doses recommandées.

Le syndrome sérotoninergique peut s'accompagner d'altérations de l'état mental (p. ex. agitation, hallucinations, coma), d'une instabilité du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), de troubles neuromusculaires (p. ex. hyperréflexie, incoordination, rigidité) et/ou de symptômes gastro-intestinaux (p. ex. nausées, vomissements, diarrhée).

En cas de suspicion de syndrome sérotoninergique, il convient d'arrêter le traitement par Effentora.

Accoutumance, dépendance
Une accoutumance et une dépendance physique et/ou psychologique sont susceptibles d'apparaître lors de l'administration répétée de morphiniques tels que le fentanyl. Cependant, la toxicomanie iatrogène est rare dans le cadre de l'utilisation thérapeutique des morphiniques.

Régime hyposodé
Ce médicament contient 20 mg de sodium par comprimé. Ceci doit être pris en compte en cas de régime hyposodé.

Anaphylaxie et hypersensibilité
Des cas d'anaphylaxie et d'hypersensibilité ont été rapportés avec l'utilisation de médicaments à base de fentanyl administrés par voie buccale transmuqueuse (voir rubrique 4.8).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le fentanyl est principalement métabolisé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4). Par conséquent, des interactions potentielles peuvent survenir en cas d'administration concomitante d'Effentora et d'agents ayant un effet sur l'activité du CYP3A4. L'efficacité d'Effentora peut être réduite en cas d'administration concomitante d'agents ayant un effet inducteur sur l'activité du CYP3A4. L'administration concomitante d'Effentora et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par ex. ritonavir, kétoconazole, itraconazole, troléandomycine, clarithromycine, et nelfinavir) ou modérés (par ex. amprénavir, aprépitant, diltiazem, érythromycine, fluconazole, fosamprénavir, jus de pamplemousse, et vérapamil) est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de fentanyl, ce qui pourrait entraîner des effets indésirables graves, y compris une dépression respiratoire. Les patients recevant Effentora en même temps que des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant une période de temps prolongée. L'augmentation posologique doit être réalisée avec prudence.

L'administration concomitante d'Effentora et d'autres dépresseurs du SNC (autres morphiniques, sédatifs ou hypnotiques, anesthésiques généraux, phénothiazines, tranquillisants, myorelaxants, antihistaminiques sédatifs ou alcool) peut potentialiser les effets dépresseurs de chaque produit.

Compte tenu qu'une potentialisation sévère et imprévisible a été rapportée lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) et d'analgésiques morphiniques, Effentora est contre-indiqué chez les patients ayant reçu des IMAO dans les 14 jours précédant la prise d'Effentora.

L'utilisation concomitante d'antalgiques morphiniques agonistes/antagonistes partiels (exemples : buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) n'est pas recommandée. En effet, ils possèdent une forte affinité pour les récepteurs morphiniques avec une activité intrinsèque relativement faible et donc antagonisent partiellement l'effet analgésique du fentanyl pouvant ainsi induire un syndrome de sevrage chez les patients dépendants aux opioïdes.

Médicaments sérotoninergiques
L'administration concomitante de fentanyl et d'un agent sérotoninergique, tel qu'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, une pathologie pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes sur l'utilisation de fentanyl chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Effentora ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

Un traitement prolongé au cours de la grossesse est associé à un risque de symptômes de sevrage chez le nouveau-né.
Il est recommandé de ne pas utiliser Effentora pendant le travail et l'accouchement (y compris en cas de césarienne), car le fentanyl franchit la barrière placentaire et peut entraîner une dépression respiratoire chez le fœtus. En cas d'administration d'Effentora, un antidote pour l'enfant doit être disponible immédiatement.

Allaitement

Le fentanyl est excrété dans le lait maternel et peut entraîner une sédation et/ou une dépression respiratoire chez le nourrisson. Le fentanyl ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement et celui-ci ne doit pas reprendre moins de 5 jours après la dernière administration du fentanyl.

Fertilité
Il n'existe pas de données sur la fertilité chez l'être humain. Dans les études animales, la fertilité des mâles a été altérée (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, les morphiniques altèrent les capacités mentales et/ou physiques nécessaires à la réalisation de tâches potentiellement dangereuses telles que la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines. Il est recommandé aux patients de ne pas conduire ou utiliser de machines s'ils éprouvent de la somnolence, des étourdissements ou un trouble visuel pendant le traitement par Effentora et de ne pas conduire ou utiliser de machines jusqu'à ce qu'ils sachent comment ils réagissent au traitement.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables attendues avec Effentora sont les effets indésirables typiques des morphiniques. Le plus souvent, ces effets cesseront ou diminueront d'intensité avec la poursuite du traitement et l'obtention de la dose appropriée pour le patient. Cependant, les effets indésirables les plus graves étant la dépression respiratoire (pouvant entraîner une apnée ou un arrêt respiratoire), la dépression circulatoire, l'hypotension et l'état de choc ; l'apparition éventuelle de ces effets doit être étroitement surveillée chez tous les patients.

Les études cliniques menées avec Effentora ayant eu pour but d'évaluer la sécurité et l'efficacité du produit dans le traitement des accès douloureux paroxystiques, les patients inclus ont reçu en même temps d'autres morphiniques (morphine à libération prolongée ou fentanyl par voie transdermique) pour traiter leurs douleurs chroniques.
Par conséquent, il n'est pas possible d'isoler avec certitude les effets indésirables dus au seul traitement par Effentora.

Liste tabulée des effets indésirables
Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec Effentora et/ou d'autres médicaments contenant du fentanyl, durant les essais cliniques ou en post- marketing. Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous selon la classification MedDRA par classe d'organe et par fréquence (les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ≥ 1/10, fréquent ≥ 1/100, < 1/10, peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100, rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000, fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles); au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité :

	Très fréquent	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Fréquence indéterminée**
Infections et infestations		Candidose orale	Pharyngite	Pustule buccale	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie Neutropénie	Thrombocyto-pénie		
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité	

	Très fréquent	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Fréquence indéterminée**
Troubles endocriniens				Hypogonadisme	
Troubles métaboliques et nutritionnels		Anorexie			
Affections psychiatriques		Dépression Anxiété Syndrome confusionnel Insomnie	Humeur euphorique Nervosité Hallucination Hallucination visuelle Changements de l'état mental Dépendance (toxicomanie) Désorientation		
Affections du système nerveux	Etat vertigineux Maux de tête	Dysgueusie Somnolence Léthargie Tremblement Sédation Hypoesthésie Migraine	Diminution du niveau de conscience Trouble de l'attention Trouble de l'équilibre Dysarthrie	Troubles cognitifs dysfonctionnement moteurs	Perte de la conscience Convulsions
Affections oculaires			Trouble de la vision Hyperémie oculaire Vision trouble Diminution de l'acuité visuelle	Sensations oculaires anormales Photopsie	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertiges Acouphènes Inconfort auditif		
Troubles cardiaques		Tachycardie	Bradycardie		
Affections vasculaires		Hypotension Hypertension	Bouffée vasomotrice Bouffée de chaleur		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée Douleur pharyngolaryngée	Dépression respiratoire Syndrome d'apnée du sommeil		Arrêt respiratoire

	Très fréquent	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Fréquence indéterminée**
Affections gastro-intestinales	Nausée Vomissement	Constipation Stomatite Sécheresse buccale Diarrhée Douleur abdominale Reflux gastro-oesophagien Inconfort gastrique Dyspepsie Douleur dentaire	Iléus Ulcération Buccale Hypoaesthésie orale Inconfort oral Décoloration de la muqueuse buccale Glossodynie Bulles au niveau de la langue Douleur gingivale Ulcération de la langue Trouble au niveau de la langue Œsophagite Lèvres gercées Trouble dentaire	Bulles au niveau de la muqueuse buccale Sécheresse labiale	
Affections hépatobiliaires			Dilatation des voies biliaires		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit Hyperhidrose Eruption cutanée	Sueurs froides Œdème facial Prurit généralisé Alopécie	Onychorrhexis	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie Douleur dorsale	Contractions musculaires Faiblesse musculaire		
Affections du rein et des voies urinaires			Rétention urinaire		

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'administration y compris saignements, douleur, ulcère, irritation, paresthésie, anesthésie, érythème, œdème, gonflement et vésicules	Oedème periphérique Fatigue Asthénie Syndrome de sevrage Frissons	Malaise Sensation de faiblesse Inconfort thoracique Sensation de ne pas être dans un état normal Sensation de nervosité Soif Sensation de froid Frissons Sensation de chaud		Pyrexie
Investigations		Perte de poids	Diminution du nombre de plaquettes Augmentation de la fréquence cardiaque Diminution de l'hématocrite Diminution du taux d'hémoglobine		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Chute			

Description des effets indésirables sélectionnés
L'administration répétée des opioïdes tel que le fentanyl, peut entraîner une tolérance, une dépendance physique et/ou psychologique.
Des symptômes de sevrage morphinique tels que nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, tremblements et sudation ont été observés lors de l'utilisation de fentanyl par voie transmuqueuse.
En cas de surdosage, il a été observé une perte de conscience et un arrêt respiratoire.
Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées après commercialisation, dont des éruptions cutanées, des érythèmes, des gonflements des lèvres et du visage et de l'urticaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Les symptômes attendus en cas de surdosage par fentanyl sont de même nature que ceux observés après l'administration intraveineuse de fentanyl ou d'autres morphiniques, et résultent de son action pharmacologique. Les effets indésirables les plus graves sont l'altération des facultés mentales, la

perte de conscience, l’hypotention, la dépression respiratoire, la détresse respiratoire et l’insuffisance respiratoire pouvant entraîner la mort.

Les mesures à prendre immédiatement en cas de surdosage morphinique consistent à retirer immédiatement le comprimé gingival de la bouche du patient s’il s'y trouve encore, s’assurer de la perméabilité des voies respiratoires, effectuer des stimulations physiques et verbales du patient et déterminer son niveau de conscience ainsi que son état ventilatoire et circulatoire et instaurer si nécessaire une ventilation assistée (assistance respiratoire).

Le traitement du surdosage chez une personne qui n'a jamais reçu de traitement morphinique (ingestion accidentelle), nécessite de mettre en place une voie d'abord veineuse et administrer de la naloxone ou un autre antagoniste des morphiniques, selon l'état clinique. La durée de la dépression respiratoire due au surdosage peut être plus longue que les effets de l'antagoniste morphinique (ex. la demi-vie de la naloxone est comprise entre 30 et 81 minutes) et il peut donc être nécessaire de répéter l'administration de l'antidote. Pour plus de détails sur le mode d'emploi de l'antagoniste morphinique utilisé, se référer au résumé des caractéristiques du produit en question.

Chez les patients recevant un traitement morphinique bien toléré, mettre en place une voie d'abord veineuse. Dans certains cas, l'utilisation judicieuse de naloxone ou d'autres antagonistes des morphiniques peut être justifiée, mais elle est associée à un risque de déclenchement d'un syndrome de sevrage aigu.

Bien qu'il n'ait jamais été décrit de rigidité musculaire associée à la dépression respiratoire après administration d’Effentora, un tel phénomène est possible avec le fentanyl ou d'autres morphiniques. Si une telle rigidité musculaire apparaît, il faudra instaurer une ventilation assistée, administrer un antagoniste des morphiniques et, en dernier recours, un curarisant.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : analgésiques, opioïdes, Code ATC : N02AB03.

Le fentanyl, agoniste morphinomimétique pur, agit essentiellement sur le récepteur morphinique µ. Ses effets thérapeutiques principaux sont l’analgésie et la sédation. Les effets pharmacologiques secondaires sont la dépression respiratoire, la bradycardie, l’hypothermie, la constipation, le myosis, la dépendance physique et l’euphorie.

Les effets analgésiques du fentanyl sont liés à ses concentrations plasmatiques. En règle générale, les concentrations efficace et toxique augmentent parallèlement à l’augmentation de la tolérance aux morphiniques. Il existe une grande variation interindividuelle du taux de développement d’une tolérance morphinique. Par conséquent, la titration de la dose d’Effentora permettant d’obtenir l’effet recherché doit être réalisée pour chaque patient (voir rubrique 4.2).

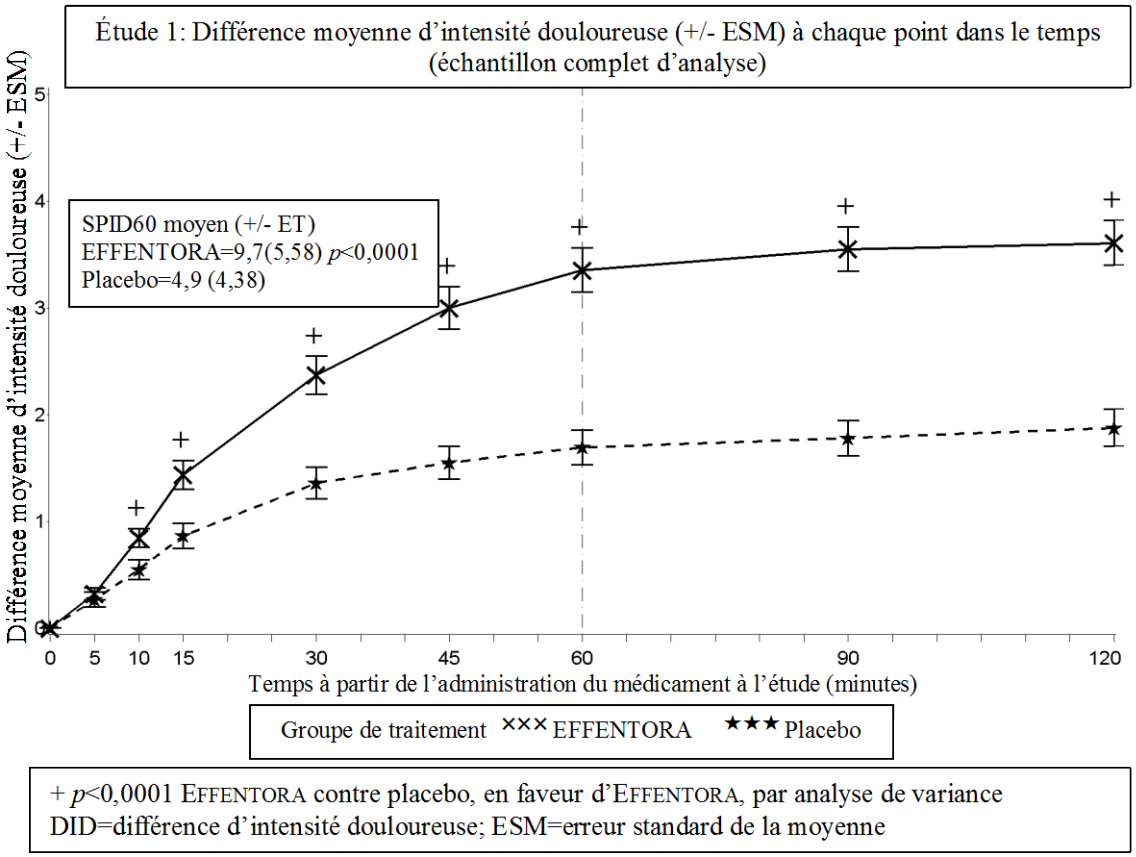
Tous les agonistes des récepteurs morphiniques µ, y compris le fentanyl, induisent une dépression respiratoire dose-dépendante. Le risque de dépression respiratoire est moindre chez les patients qui reçoivent un traitement morphinique de fond, car ces patients développent une tolérance à la dépression respiratoire.

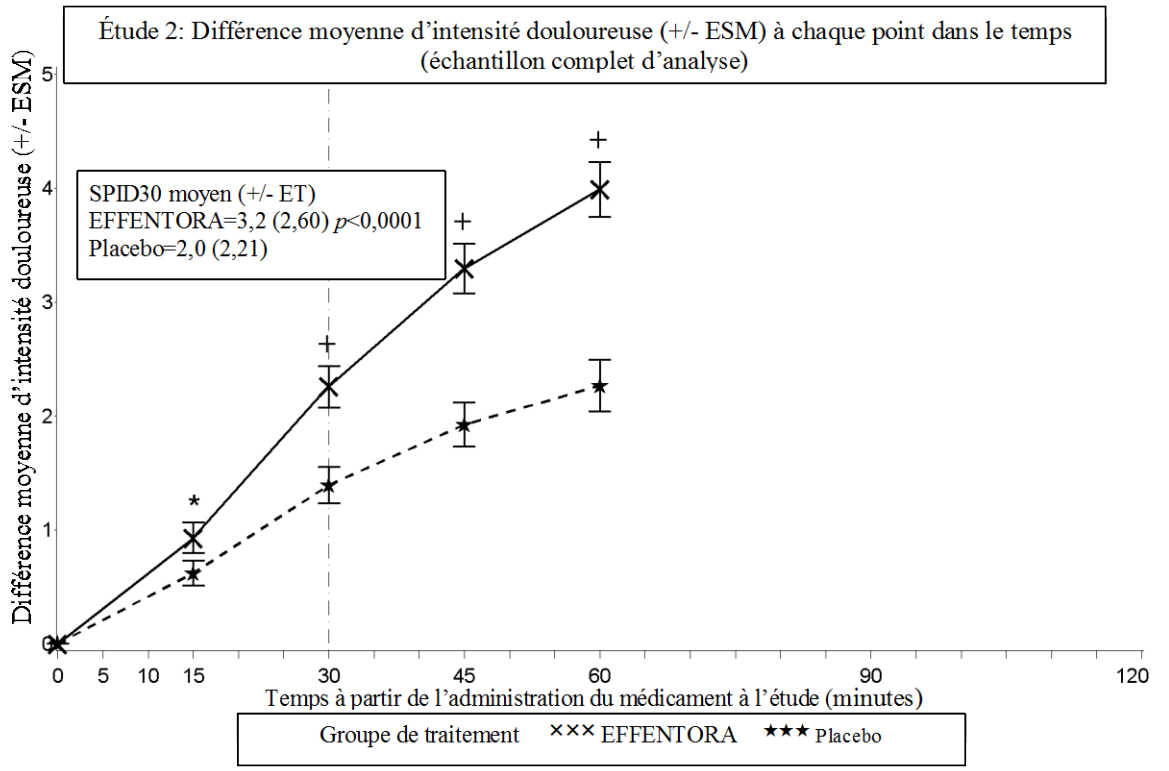
La sécurité et l’efficacité d’Effentora ont été évaluées chez les patients prenant le médicament à l’apparition de l’accès douloureux paroxystique. L’utilisation préventive d’Effentora dans les épisodes douloureux prévisibles n’a pas été étudiée dans les études cliniques. Deux études cliniques croisées, randomisées, en double insu, ont été menées sur un total de 248 patients cancéreux présentant en moyenne 1 à 4 accès douloureux paroxystique(s) quotidien(s) alors qu’ils recevaient un traitement de fond morphinique. La détermination de la dose efficace d’Effentora a été réalisée lors d’une phase initiale de titration en ouvert. Les patients pour lesquels une dose efficace était établie participaient à

la phase en double insu de l'étude. Le critère principal d'efficacité était l'évaluation de l'intensité de la douleur par le patient. Les patients ont évalué l'intensité de la douleur selon une échelle de 11 points. À chaque accès douloureux paroxystique, l'intensité de la douleur était évaluée avant et à différents points dans le temps après le traitement.

La titration d'une dose efficace a été possible chez 67 % des patients.

Dans l'étude clinique pivotale (étude 1), le critère principal d'évaluation a été la somme moyenne des différences des scores d'intensité douloureuse évaluée de la prise du traitement jusqu'à 60 minutes compris (SPID60). Cette valeur a été statistiquement significative par rapport au placebo ($p < 0,0001$).




Étude 2: Différence moyenne d'intensité douloureuse (+/- ESM) à chaque point dans le temps (échantillon complet d'analyse)
Différence moyenne d'intensité douloureuse (+/- ESM)
SPID30 moyen (+/- ET)
EFFENTORA=3,2 (2,60) p<0,0001
Placebo=2,0 (2,21)
0 5 10 15 30 45 60 90 120
Temps à partir de l'administration du médicament à l'étude (minutes)
Groupe de traitement ××× EFFENTORA ★★★ Placebo

* $p<0,01$ EFFENTORA contre placebo, en faveur d'EFFENTORA, par test des rangs signés de Wilcoxon sur échantillon unique
\+ $p<0,0001$ EFFENTORA contre placebo, en faveur d'EFFENTORA, par test des rangs signés de Wilcoxon sur échantillon unique
DID=différence d'intensité douloureuse; ESM=erreur standard de la moyenne

Dans la seconde étude pivotale (étude 2), le critère principal d'évaluation était SPID30. Cette valeur a également été statistiquement significative par rapport au placebo ($p < 0,0001$).

Le soulagement des accès douloureux paroxystiques induit par Effentora a été significativement supérieur à celui du placebo dès 10 minutes dans l'étude 1 et dès 15 minutes (évaluation la plus précoce) dans l'étude 2. Ces différences ont continué à être statistiquement significatives à chaque point dans le temps et dans chacune des deux études.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Généralités
Le fentanyl est une substance très lipophile et peut être absorbé très rapidement par la muqueuse buccale et plus lentement par la voie gastro-intestinale conventionnelle. Il subit un métabolisme par effet de premier passage hépatique et intestinal, mais ses métabolites ne contribuent pas à ses effets thérapeutiques.

Effentora utilise une réaction effervescente pour délivrer la substance active, ce qui permet d'augmenter le taux et la proportion de fentanyl absorbé par la muqueuse buccale. La réaction effervescente est accompagnée de modifications transitoires du pH qui peuvent améliorer la dissolution (à un pH plus bas) ou la perméabilité membranaire (à un pH plus élevé).

Le temps de présence du comprimé (défini comme étant la période de temps de désintégration totale du comprimé après administration orale) ne semble pas avoir d'influence sur l'exposition systémique précoce au fentanyl. Une étude comparative entre un comprimé d'Effentora à 400 mcg administré soit par voie buccale (par exemple, entre la joue et la gencive) soit par voie sublinguale, a montré la bioéquivalence de ces deux voies d'administration.

L'effet d'une insuffisance rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique d'Effentora n'a pas été étudié.

Absorption
Après administration par voie buccale transmuqueuse d'Effentora, le fentanyl est rapidement absorbé avec une biodisponibilité absolue de 65 %. Le profil d'absorption d'Effentora résulte largement d'une absorption initiale rapide à partir de la muqueuse buccale. Les prélèvements sanguins montrent que les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues dans l'heure qui suit l'administration par voie buccale transmuqueuse. Environ 50 % de la dose totale administrée est rapidement absorbée par la voie transmuqueuse et devient disponible sur le plan systémique. Les 50 % restants de la dose totale sont ingérés et lentement absorbés à partir du tractus gastro-intestinal. Environ 30 % de la fraction ingérée (50 % de la dose totale) échappent à l'élimination lors du premier passage hépatique et intestinal et devient disponible sur le plan systémique.

Le tableau ci-dessous illustre les principaux paramètres pharmacocinétiques.

Paramètres pharmacocinétiques chez les sujets adultes recevant Effentora*

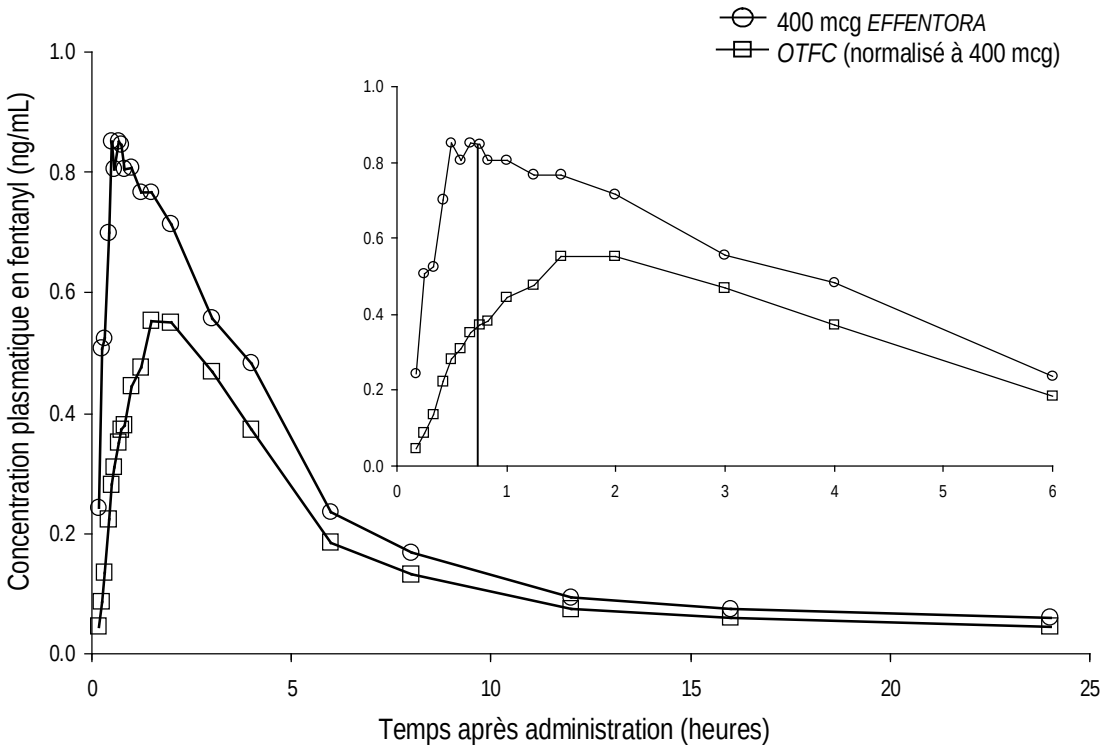
Paramètre pharmacocinétique	Effentora **400 microgrammes**
Biodisponibilité absolue	**65 %** (± 20 %)
Fraction absorbée par voie transmuqueuse	**48 %** (± 31,8 %)
T_{max} (minute) **	**46,8** (20-240)
C_{max} (ng/mL)	**1,02** (± 0,42)
$ASC_{0\text{-}tmax}$ (ng.hr/mL)	**0,40** (± 0,18)
$ASC_{0\text{-}inf}$ (ng.hr/mL)	**6,48** (± 2,98**)**

* sur la base des échantillons sanguins veineux (plasma). Les concentrations du citrate de fentanyl obtenues dans le sérum étaient supérieures à celles du plasma. L'ASC et la C_{max} ont été respectivement d'environ 20 % à 30 % supérieures à l'ASC et à la C_{max} du plasma. La raison de cette différence n'est pas connue.

** Valeurs médianes de T_{max} (valeurs extrêmes).

Lors d'études de pharmacocinétique comparant la biodisponibilité absolue et relative d'Effentora à celle du citrate de fentanyl par voie buccale transmuqueuse (OTFC), le taux et la fraction d'absorption du fentanyl d'Effentora se sont avérés avoir une exposition 30 % à 50 % supérieure à celle du citrate de fentanyl par voie buccale transmuqueuse. Chez les patients passant d'une autre forme orale de citrate de fentanyl à Effentora, la titration de la dose d'Effentora doit être réalisée indépendamment étant donné que la biodisponibilité entre les produits diffère significativement. Néanmoins, chez ces patients, une dose initiale supérieure à 100 microgrammes peut être envisagée.

Concentrations plasmatiques moyennes dans le temps
Profils après dose unique d' *EFFENTORA* et OTFC* chez les sujets sains



Les données d'*OTFC* ont été ajustées (800 mcg à 400 mcg)
**OTFC* = citrate de fentanyl par voie buccale transmuqueuse

Des différences d'exposition à Effentora ont été observées au cours d'une étude clinique chez des patients atteints de mucite de grade 1. La C_{max} et l'ASC_{0-8} ont été respectivement 1 % et 25 % plus élevées chez les patients atteints de mucite par rapport à ceux qui n'étaient pas atteints. Les différences observées n'étaient pas cliniquement significatives.

Distribution
Le fentanyl est une substance fortement lipophile qui présente une bonne distribution extravasculaire et un volume apparent de distribution élevé. Après administration buccale d'Effentora, le fentanyl subit une distribution initiale rapide qui représente une équilibration du fentanyl entre le plasma et les tissus fortement vascularisés (cerveau, cœur et poumons). Par la suite, le fentanyl est redistribué entre le compartiment tissulaire profond (tissus musculaires et adipeux) et le plasma.

Le taux de liaison du fentanyl aux protéines plasmatiques est de 80 à 85 %. La principale protéine de liaison est l'alpha-1 glycoprotéine acide mais l'albumine et les lipoprotéines sont également impliquées, dans une certaine mesure. L'acidose augmente la fraction libre de fentanyl.

Métabolisme
Les voies métaboliques empruntées par Effentora après administration buccale n'ont pas été déterminées lors des études cliniques. Le fentanyl est métabolisé en norfentanyl dans le foie et la muqueuse intestinale sous l'effet de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Lors des expérimentations animales, le norfentanyl n'a pas montré d'effet pharmacologique. Plus de 90 % de la dose de fentanyl administrée sont éliminés par biotransformation en métabolites N-désalkylés et hydroxylés inactifs.

Elimination
Après administration intraveineuse de fentanyl, moins de 7 % de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée dans les urines et seul 1 % environ est excrété sous forme inchangée dans les selles. Les métabolites sont essentiellement excrétés par voie urinaire, l'excrétion fécale étant moins importante.

Après administration d'Effentora, la phase terminale d'élimination du fentanyl résulte de la redistribution entre le plasma et un compartiment tissulaire profond. Cette phase d'élimination est lente et résulte en une demi-vie d'élimination terminale médiane $t_{1/2}$ d'environ 22 heures après administration buccale de la forme effervescente et d'environ 18 heures après administration intraveineuse. La clairance plasmatique totale de fentanyl après administration intraveineuse est d'environ 42 L/h.

Linéarité/non-linéarité
Pour la gamme de dosages disponibles (100 à 1 000 microgrammes), les paramètres pharmacocinétiques du fentanyl sont dose-proportionnels.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité et de cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études de toxicité sur le développement embryo-fœtal conduites chez le rat et le lapin n'ont révélé aucune malformation ou modification du développement lorsqu'Effentora était administré pendant la période d'organogenèse.

Dans une étude de fertilité et de développement embryonnaire précoce chez le rat, un effet médié par les mâles a été observé à forte dose (300 mcg/kg/jour, voie sous-cutanée) qui est considéré comme secondaire aux effets sédatifs du fentanyl dans les études animales.
Dans les études de développement pré et post-natal chez le rat, le taux de survie de la descendance était significativement réduit à des doses entraînant une toxicité maternelle sévère. Les effets des doses toxiques maternelles sur la première génération sont : un retard du développement physique, des fonctions sensorielles, du reflexe et du comportement. Ces effets peuvent être des effets indirects de négligence maternelle et/ ou de diminution de l'allaitement ou un effet direct du fentanyl.

Les études de cancérogenèse (test alternatif par voie cutanée chez la souris transgéniques Tg.AC durant 26 semaines, étude de cancérogénèse par voie sous-cutanée chez le rat durant deux ans) avec le fentanyl n'ont pas révélé de résultats suggérant un potentiel oncogène. L'analyse de coupes de cerveau provenant de l'étude de cancérogenèse réalisée chez le rat a montré des lésions cérébrales chez les animaux ayant reçu des doses élevées de citrate de fentanyl. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue.

6. DONNÉS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Carbonate d'hydrogène de sodium
Carbonate de sodium anhydre
Acide citrique anhydre
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l’humidité.

6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur

Plaquette thermoformée laminée d’aluminium [PVC/aluminium/polyamide/PVC] avec une feuille de couverture [papier/polyester].

Les plaquettes thermoformées sont disponibles en étuis de 4 ou 28 comprimés individuels. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d’élimination

Il est impératif d’informer les patients et le personnel soignant d’éliminer, dès qu’ils ne sont plus nécessaires, tous les comprimés non utilisés au terme du traitement.

Tout médicament utilisé ou non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/441/007-008

9. DATE DE PRÈMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

Date de première autorisation :20 février 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Effentora 800 microgrammes, comprimés gingivaux

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 800 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate).

Excipient(s) à effet notoire : Chaque comprimé contient 20 mg de sodium.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gingival.

Comprimé plat, blanc, rond, à bords biseautés, portant l'inscription « C » d'un côté et de l'autre côté : « 8 ».

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Effentora est indiqué pour le traitement des accès douloureux paroxystiques chez les adultes ayant un cancer et recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.
Un accès douloureux paroxystique est une exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond.
Les patients sous traitement de fond morphinique sont ceux prenant au moins 60 mg de morphine par voie orale par jour, au moins 25 microgrammes de fentanyl transdermique par heure, au moins 30 mg d'oxycodone par jour, au moins 8 mg d'hydromorphone par voie orale par jour ou une dose équianalgésique d'un autre opioïde pendant une durée d'au moins une semaine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et suivi par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des traitements morphiniques chez les patients atteints de cancer. Les médecins doivent prendre en compte le risque potentiel d'utilisation abusive avec du fentanyl. Les patients traités pour des accès douloureux paroxystiques doivent être informés de ne pas utiliser simultanément deux formulations différentes de fentanyl et d'éléminer tout autre produit contenant du fentanyl prescrit pour les ADP lors du passage à Effentora . Le nombre de comprimés mis à disposition du patient, à tout moment, doit être réduit au minimum pour éviter les erreurs et un surdosage potentiel.

<u>Posologie</u>

<u>Titration de la dose</u>

La posologie « efficace » d'Effentora doit être déterminée individuellement pour chaque patient (titration), c'est-à-dire la dose produisant l'effet antalgique approprié avec un minimum d'effets indésirables. Lors des études cliniques, il n'a pas été possible de prédire la dose efficace d'Effentora pour le traitement des accès douloureux paroxystiques en fonction de la dose quotidienne du traitement de fond morphinique.
Les patients doivent être surveillés étroitement jusqu'à l'obtention d'une dose efficace.

Titration chez des patients recevant du fentanyl pour la première fois
La dose initiale d'Effentora doit être de 100 microgrammes, avec augmentation de la posologie, si nécessaire, conformément à la gamme de dosages disponibles (100, 200, 400, 600, et 800 microgrammes).

Titration chez des patients passant d'un autre médicament contenant du fentanyl à Effentora
Compte tenu du fait que ces produits possèdent des profils d'absorption différents, la substitution ne doit pas se faire selon un rapport de 1:1. Chez les patients passant d'une autre forme orale de citrate de fentanyl à Effentora, la titration de la dose d'Effentora doit être réalisée indépendamment étant donné que la biodisponibilité entre les produits diffère significativement. Néanmoins, chez ces patients, une dose initiale supérieure à 100 microgrammes peut être envisagée.

Méthode de titration
Durant la titration, si une analgésie satisfaisante n'est pas obtenue dans les 30 minutes suivant l'administration d'un seul comprimé, un deuxième comprimé d'Effentora du même dosage peut être utilisé.

Si le traitement d'un accès douloureux paroxystique requiert plus d'un comprimé, il convient d'envisager de passer au dosage immédiatement supérieur pour le traitement de l'accès douloureux paroxystique suivant.

Plusieurs comprimés peuvent être utilisés lors de la phase titration de la dose : jusqu'à quatre comprimés de 100 microgrammes ou jusqu'à quatre comprimés de 200 microgrammes peuvent être utilisés pour traiter un seul accès douloureux paroxystique selon le schéma suivant :
- Si la prise initiale d'un comprimé à 100 microgrammes n'est pas efficace, il faut informer le patient qu'il doit traiter le prochain accès douloureux paroxystique avec deux comprimés de 100 microgrammes. Il est recommandé de placer un comprimé de chaque côté de la bouche. Si cette dose est considérée comme la dose efficace, le traitement des accès douloureux paroxystiques ultérieurs doit être poursuivi avec un seul comprimé de 200 microgrammes d'Effentora.
- Si l'utilisation d'un seul comprimé de 200 microgrammes d'Effentora (ou de deux comprimés de 100 microgrammes) n'est pas considérée comme étant efficace, il faut indiquer au patient de prendre deux comprimés de 200 microgrammes (ou quatre comprimés de 100 microgrammes) pour traiter l'accès douloureux paroxystique suivant. Il est recommandé de placer deux comprimés de chaque côté de la bouche. Si cette dose est considérée comme la dose efficace, le traitement des accès douloureux paroxystiques ultérieurs doit être poursuivi avec un seul comprimé de 400 microgrammes d'Effentora.
- Il convient d'utiliser des comprimés de 200 microgrammes pour une augmentation posologique à 600 microgrammes ou à 800 microgrammes.

Des doses supérieures à 800 microgrammes n'ont pas été évaluées lors des études cliniques.

Il ne faudra pas utiliser plus de deux comprimés pour traiter un même accès douloureux paroxystique, sauf lors de l'adaptation posologique décrite ci-dessus, utilisant jusqu'à quatre comprimés. Lors de la titration, les patients doivent attendre au moins 4 heures avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique par Effentora.

Traitement d'entretien

Une fois la dose efficace déterminée lors de la phase de titration, les patients doivent continuer d'utiliser un seul comprimé de cette dose. Les accès douloureux paroxystiques peuvent varier en intensité et la dose requise d'Effentora pourrait augmenter avec le temps en raison de la progression de la maladie cancéreuse sous-jacente. Dans ces cas, un second comprimé de la même dose peut être utilisé. Si un second comprimé d'Effentora s'est avéré nécessaire plusieurs fois de suite, la dose d'entretien habituelle devrait être réajustée (voir ci-dessous).
Lors du traitement d'entretien, les patients doivent attendre au moins 4 heures avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique.

Réajustement de la dose

La dose d'entretien d'Effentora doit être augmentée si le traitement de plusieurs accès douloureux paroxystiques consécutifs requiert plus d'un comprimé par accès. Pour la dose de réajustement les mêmes principes que ceux décrits pour la titration s'appliquent (voir ci-dessus).
Si les patients présentent régulièrement plus de quatre accès douloureux paroxystiques par 24 heures, il peut être nécessaire de réajuster le traitement morphinique de fond.

Arrêt du traitement

Le traitement par Effentora doit être immédiatement arrêté si le patient ne présente plus d'accès douloureux paroxystiques. Le traitement des douleurs de fond chroniques doit être poursuivi conformément à la prescription.
Si l'arrêt de tout traitement opioïde est nécessaire, le patient doit être surveillé de près par le médecin afin de gérer le risque d'effets liés à un sevrage brutal.

Insuffisance hépatique ou rénale :

Effentora doit être administré avec prudence chez les patients avec une insuffisance hépatique ou rénale modérée ou sévère (voir rubrique 4.4)

Patients présentant une xerostomie

Il est conseillé aux patients présentant une xérostomie de boire de l'eau avant l'administration d'Effentora afin d'humidifier la cavité buccale. Il est conseillé de changer de traitement dans le cas où cette recommandation ne suffirait pas à obtenir une effervescence appropriée du comprimé.

Utilisation chez le sujet âgé (de plus de 65 ans)

Au cours des études cliniques, la dose efficace tendait à être plus faible chez les patients âgés de plus de 65 ans que chez les patients plus jeunes. La plus grande prudence est de rigueur lors de la titration de la dose d'Effentora chez les patients âgés.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité d'Effentora chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

En présence d'humidité, le comprimé d'Effentora utilise une réaction effervescente pour délivrer la substance active. Il est donc recommandé aux patients de ne pas ouvrir la plaquette thermoformée avant d'être prêts à placer le comprimé dans la cavité buccale.

Ouverture de la plaquette thermoformée
Les patients doivent être informés de NE PAS essayer de pousser le comprimé à travers la feuille de couverture car cela pourrait endommager le comprimé gingival. La méthode appropriée pour l'ouverture de la plaquette thermoformée est :
Détacher une des alvéoles de la plaquette thermoformée en découpant selon les perforations. Plier l'alvéole le long de la ligne imprimée sur la feuille de couverture. Retirer la feuille de couverture pour laisser apparaître le comprimé.
Les patients doivent être prévenus qu'il ne faut pas écraser ni couper le comprimé.

Le comprimé ne doit pas être conservé une fois la feuille de couverture retirée car l'intégrité du comprimé ne peut être garantie dans ce cas et il existe un risque d'exposition accidentelle au produit.

Administration des comprimés
Les patients doivent retirer un comprimé de la plaquette thermoformée et le placer immédiatement dans la cavité buccale (près d'une molaire entre la joue et la gencive).

Le comprimé d'Effentora ne doit pas être sucé, mâché ou avalé, car les concentrations plasmatiques seraient alors inférieures à celles obtenues lors de l'utilisation selon les instructions.

Effentora doit être placé dans la cavité buccale et y rester pendant une période de temps suffisante pour permettre la désintégration du comprimé, ce qui prend généralement 14 à 25 minutes.
Le comprimé peut également être placé sous la langue (voir rubrique 5.2).

Après 30 minutes, s'il reste des morceaux de comprimé d'Effentora, il est possible de les avaler avec un verre d'eau.

Le temps de désintégration totale du comprimé après administration par voie buccale transmuqueuse ne semble pas avoir d'influence sur l'exposition systémique précoce au fentanyl.

Lorsqu'un comprimé se trouve dans la cavité buccale, les patients ne doivent ni boire ni manger.
En cas d'irritation des muqueuses buccales, il est recommandé de changer l'emplacement du comprimé.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients non traités par un traitement de fond morphinique, en raison d'un risque accru de dépression respiratoire.

Dépression respiratoire sévère ou obstruction sévère des voies aériennes.

Traitement de la douleur aiguë autre que les accès douloureux paroxystiques.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il est impératif d'informer les patients et les soignants qu'Effentora contient une substance active à une dose qui peut être mortelle, en particulier pour un enfant. Ils doivent donc tenir tous les comprimés hors de la vue et de la portée des enfants.

Afin de réduire au minimum les risques d'effets indésirables liés aux morphiniques et de déterminer la dose efficace, il est indispensable que les patients soient étroitement surveillés par des professionnels de santé durant la phase de titration.

Il est important de s'assurer que le traitement de fond morphinique utilisé pour traiter la douleur chronique du patient a été stabilisé avant d'amorcer un traitement par Effentora et que le patient continue le traitement morphinique de fond tout en prenant Effentora.

<u>Dépression respiratoire</u>
Comme avec tous les opioïdes, l'utilisation de fentanyl est associée à un risque de dépression respiratoire cliniquement significative.L'utilisation chez un patient sélectionné de façon non adaptée (par exemple, chez les patients sans traitement de fond morphinique) et/ou un dosage non adapté du médicament ont entraîné une issue fatale aussi bien avec Effentora qu'avec d'autres spécialités à base de fentanyl.
Effentora doit être utilisé uniquement selon les conditions décrites dans la rubrique 4.1.

<u>Pathologie pulmonaire chronique obstructive</u>

La prudence est de rigueur lors de la titration d'Effentora chez des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive non sévère ou toute autre pathologie les prédisposant à une dépression respiratoire car même administré aux doses thérapeutiques normales, Effentora peut aggraver les troubles respiratoires jusqu'à provoquer une insuffisance respiratoire.

Augmentation de la pression intracrânienne, troubles de la conscience
Effentora ne doit être administré qu'avec une extrême prudence chez les patients qui pourraient être particulièrement sensibles aux effets cérébraux de l'hypercapnie, par exemple chez les patients présentant des signes d'hypertension intracrânienne ou des troubles de la conscience. Les opioïdes pouvant masquer l'évolution clinique en cas de traumatisme crânien, ils ne doivent être utilisés dans ce cadre qu'en cas de nécessité clinique.

Pathologie cardiaque
Le fentanyl peut provoquer une bradycardie. Il doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de bradyarythmie ou une bradyarythmie préexistante.

Insuffisance rénale ou hépatique
En outre, Effentora doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. L'influence d'une insuffisance hépatique ou rénale sur la pharmacocinétique du fentanyl n'a pas été étudiée. Cependant, lors de l'administration intraveineuse, la clairance du fentanyl est modifiée par l'insuffisance hépatique ou rénale en raison d'une altération de la clairance métabolique et de la liaison aux protéines plasmatiques. Après administration d'Effentora, l'insuffisance hépatique ou rénale peut d'une part augmenter la biodisponibilité du fentanyl absorbé par voie buccale et d'autre part diminuer sa clairance systémique, ce qui pourrait entraîner des effets morphiniques accrus et prolongés. Une prudence particulière est donc de rigueur lors de la phase de titration chez des patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale modérée à sévère.

Le traitement par Effentora doit être envisagé avec prudence en cas d'hypovolémie ou d'hypertension.

Syndrome sérotoninergique

Il est conseillé de faire preuve de prudence lorsqu'Effentora est administré en association avec des médicaments qui affectent les systèmes de neurotransmission sérotoninergique.

Un syndrome sérotoninergique, susceptible de mettre en jeu le pronostic vital, peut se développer lors de l'utilisation concomitante de médicaments sérotoninergiques tels que des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), ainsi qu'avec des médicaments qui altèrent le métabolisme de la sérotonine (y compris les inhibiteurs de la monoamine oxydase [IMAO]). Cela peut se produire aux doses recommandées.

Le syndrome sérotoninergique peut s'accompagner d'altérations de l'état mental (p. ex. agitation, hallucinations, coma), d'une instabilité du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), de troubles neuromusculaires (p. ex. hyperréflexie, incoordination, rigidité) et/ou de symptômes gastro-intestinaux (p. ex. nausées, vomissements, diarrhée).

En cas de suspicion de syndrome sérotoninergique, il convient d'arrêter le traitement par Effentora.

Accoutumance, dépendance
Une accoutumance et une dépendance physique et/ou psychologique sont susceptibles d'apparaître lors de l'administration répétée de morphiniques tels que le fentanyl. Cependant, la toxicomanie iatrogène est rare dans le cadre de l'utilisation thérapeutique des morphiniques.

Régime hyposodé
Ce médicament contient 20 mg de sodium par comprimé. Ceci doit être pris en compte en cas de régime hyposodé.

Anaphylaxie et hypersensibilité
Des cas d'anaphylaxie et d'hypersensibilité ont été rapportés avec l'utilisation de médicaments à base de fentanyl administrés par voie buccale transmuqueuse (voir rubrique 4.8).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le fentanyl est principalement métabolisé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4). Par conséquent, des interactions potentielles peuvent survenir en cas d'administration concomitante d'Effentora et d'agents ayant un effet sur l'activité du CYP3A4. L'efficacité d'Effentora peut être réduite en cas d'administration concomitante d'agents ayant un effet inducteur sur l'activité du CYP3A4. L'administration concomitante d'Effentora et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par ex. ritonavir, kétoconazole, itraconazole, troléandomycine, clarithromycine, et nelfinavir) ou modérés (par ex. amprénavir, aprépitant, diltiazem, érythromycine, fluconazole, fosamprénavir, jus de pamplemousse, et vérapamil) est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de fentanyl, ce qui pourrait entraîner des effets indésirables graves, y compris une dépression respiratoire. Les patients recevant Effentora en même temps que des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant une période de temps prolongée. L'augmentation posologique doit être réalisée avec prudence.

L'administration concomitante d'Effentora et d'autres dépresseurs du SNC (autres morphiniques, sédatifs ou hypnotiques, anesthésiques généraux, phénothiazines, tranquillisants, myorelaxants, antihistaminiques sédatifs ou alcool) peut potentialiser les effets dépresseurs de chaque produit.

Compte tenu qu'une potentialisation sévère et imprévisible a été rapportée lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) et d'analgésiques morphiniques, Effentora est contre-indiqué chez les patients ayant reçu des IMAO dans les 14 jours précédant la prise d'Effentora.

L'utilisation concomitante d'antalgiques morphiniques agonistes/antagonistes partiels (exemples : buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) n'est pas recommandée. En effet, ils possèdent une forte affinité pour les récepteurs morphiniques avec une activité intrinsèque relativement faible et donc antagonisent partiellement l'effet analgésique du fentanyl pouvant ainsi induire un syndrome de sevrage chez les patients dépendants aux opioïdes.

Médicaments sérotoninergiques
L'administration concomitante de fentanyl et d'un agent sérotoninergique, tel qu'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, une pathologie pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes sur l'utilisation de fentanyl chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Effentora ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

Un traitement prolongé au cours de la grossesse est associé à un risque de symptômes de sevrage chez le nouveau-né.
Il est recommandé de ne pas utiliser Effentora pendant le travail et l'accouchement (y compris en cas de césarienne), car le fentanyl franchit la barrière placentaire et peut entraîner une dépression respiratoire chez le fœtus. En cas d'administration d'Effentora, un antidote pour l'enfant doit être disponible immédiatement.

Allaitement

Le fentanyl est excrété dans le lait maternel et peut entraîner une sédation et/ou une dépression respiratoire chez le nourrisson. Le fentanyl ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement et celui-ci ne doit pas reprendre moins de 5 jours après la dernière administration du fentanyl.

Fertilité
Il n'existe pas de données sur la fertilité chez l'être humain. Dans les études animales, la fertilité des males a été altérée (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, les morphiniques altèrent les capacités mentales et/ou physiques nécessaires à la réalisation de tâches potentiellement dangereuses telles que la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines. Il est recommandé aux patients de ne pas conduire ou utiliser de machines s'ils éprouvent de la somnolence, des étourdissements ou un trouble visuel pendant le traitement par Effentora et de ne pas conduire ou utiliser de machines jusqu'à ce qu'ils sachent comment ils réagissent au traitement.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables attendus avec Effentora sont les effets indésirables typiques des morphiniques. Le plus souvent, ces effets cesseront ou diminueront d'intensité avec la poursuite du traitement et l'obtention de la dose appropriée pour le patient. Cependant, les effets indésirables les plus graves étant la dépression respiratoire (pouvant entraîner une apnée ou un arrêt respiratoire), la dépression circulatoire, l'hypotension et l'état de choc ; l'apparition éventuelle de ces effets doit être étroitement surveillée chez tous les patients.

Les études cliniques menées avec Effentora ayant eu pour but d'évaluer la sécurité et l'efficacité du produit dans le traitement des accès douloureux paroxystiques, les patients inclus ont reçu en même temps d'autres morphiniques (morphine à libération prolongée ou fentanyl par voie transdermique) pour traiter leurs douleurs chroniques.
Par conséquent, il n'est pas possible d'isoler avec certitude les effets indésirables dus au seul traitement par Effentora.

Liste tabulée des effets indésirables
Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec Effentora et/ou d'autres médicaments contenant du fentanyl, durant les essais cliniques ou en post- marketing. Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous selon la classification MedDRA par classe d'organe et par fréquence (les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ≥ 1/10, fréquent ≥ 1/100, < 1/10, peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100, rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000, fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles); au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité :

	Très fréquent	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Fréquence indéterminée**
Infections et infestations		Candidose orale	Pharyngite	Pustule buccale	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie Neutropénie	Thrombocyto-pénie		
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité	

	Très fréquent	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Fréquence indéterminée**
Troubles endocriniens				Hypogonadisme	
Troubles métaboliques et nutritionnels		Anorexie			
Affections psychiatriques		Dépression Anxiété Syndrome confusionnel Insomnie	Humeur euphorique Nervosité Hallucination Hallucination visuelle Changements de l'état mental Dépendance (toxicomanie) Désorientation		
Affections du système nerveux	Etat vertigineux Maux de tête	Dysgueusie Somnolence Léthargie Tremblement Sédation Hypoesthésie Migraine	Diminution du niveau de conscience Trouble de l'attention Trouble de l'équilibre Dysarthrie	Troubles cognitifs dysfonctionnement moteurs	Perte de la conscience Convulsions
Affections oculaires			Trouble de la vision Hyperémie oculaire Vision trouble Diminution de l'acuité visuelle	Sensations oculaires anormales Photopsie	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertiges Acouphènes Inconfort auditif		
Troubles cardiaques		Tachycardie	Bradycardie		
Affections vasculaires		Hypotension Hypertension	Bouffée vasomotrice Bouffée de chaleur		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée Douleur pharyngolaryngée	Dépression respiratoire Syndrome d'apnée du sommeil		Arrêt respiratoire

	Très fréquent	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Fréquence indéterminée**
Affections gastro-intestinales	Nausée Vomissement	Constipation Stomatite Sécheresse buccale Diarrhée Douleur abdominale Reflux gastro-oesophagien Inconfort gastrique Dyspepsie Douleur dentaire	Iléus Ulcération Buccale Hypoaesthésie orale Inconfort oral Décoloration de la muqueuse buccale Glossodynie Bulles au niveau de la langue Douleur gingivale Ulcération de la langue Trouble au niveau de la langue Œsophagite Lèvres gercées Trouble dentaire	Bulles au niveau de la muqueuse buccale Sécheresse labiale	
Affections hépatobiliaires			Dilatation des voies biliaires		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit Hyperhidrose Eruption cutanée	Sueurs froides Œdème facial Prurit généralisé Alopécie	Onychorrhexis	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie Douleur dorsale	Contractions musculaires Faiblesse musculaire		
Affections du rein et des voies urinaires			Rétention urinaire		

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'administration y compris saignements, douleur, ulcère, irritation, paresthésie, anesthésie, érythème, œdème, gonflement et vésicules	Oedème periphérique Fatigue Asthénie Syndrome de sevrage Frissons	Malaise Sensation de faiblesse Inconfort thoracique Sensation de ne pas être dans un état normal Sensation de nervosité Soif Sensation de froid Frissons Sensation de chaud		Pyrexie
Investigations		Perte de poids	Diminution du nombre de plaquettes Augmentation de la fréquence cardiaque Diminution de l'hématocrite Diminution du taux d'hémoglobine		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Chute			

Description des effets indésirables sélectionnés
L'administration répétée des opioïdes tel que le fentanyl, peut entraîner une tolérance, une dépendance physique et/ou psychologique.
Des symptômes de sevrage morphinique tels que nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, tremblements et sudation ont été observés lors de l'utilisation de fentanyl par voie transmuqueuse.
En cas de surdosage, il a été observé une perte de conscience et un arrêt respiratoire.
Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées après commercialisation, dont des éruptions cutanées, des érythèmes, des gonflements des lèvres et du visage et de l'urticaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Les symptômes attendus en cas de surdosage par fentanyl sont de même nature que ceux observés après l'administration intraveineuse de fentanyl ou d'autres morphiniques, et résultent de son action

pharmacologique. Les effets indésirables les plus graves sont l'altération des facultés mentales, la perte de conscience, l'hypotention, la dépression respiratoire, la détresse respiratoire et l'insuffisance respiratoire pouvant entraîner la mort.

Les mesures à prendre immédiatement en cas de surdosage morphinique consistent à retirer immédiatement le comprimé gingival de la bouche du patient s'il s'y trouve encore, s'assurer de la perméabilité des voies respiratoires, effectuer des stimulations physiques et verbales du patient et déterminer son niveau de conscience ainsi que son état ventilatoire et circulatoire et instaurer si nécessaire une ventilation assistée (assistance respiratoire).

Le traitement du surdosage chez une personne qui n'a jamais reçu de traitement morphinique (ingestion accidentelle), nécessite de mettre en place une voie d'abord veineuse et administrer de la naloxone ou un autre antagoniste des morphiniques, selon l'état clinique. La durée de la dépression respiratoire due au surdosage peut être plus longue que les effets de l'antagoniste morphinique (ex. la demi-vie de la naloxone est comprise entre 30 et 81 minutes) et il peut donc être nécessaire de répéter l'administration de l'antidote. Pour plus de détails sur le mode d'emploi de l'antagoniste morphinique utilisé, se référer au résumé des caractéristiques du produit en question.

Chez les patients recevant un traitement morphinique bien toléré, mettre en place une voie d'abord veineuse. Dans certains cas, l'utilisation judicieuse de naloxone ou d'autres antagonistes des morphiniques peut être justifiée, mais elle est associée à un risque de déclenchement d'un syndrome de sevrage aigu.

Bien qu'il n'ait jamais été décrit de rigidité musculaire associée à la dépression respiratoire après administration d'Effentora, un tel phénomène est possible avec le fentanyl ou d'autres morphiniques. Si une telle rigidité musculaire apparaît, il faudra instaurer une ventilation assistée, administrer un antagoniste des morphiniques et, en dernier recours, un curarisant.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : analgésiques, opioïdes, Code ATC : N02AB03.

Le fentanyl, agoniste morphinomimétique pur, agit essentiellement sur le récepteur morphinique µ. Ses effets thérapeutiques principaux sont l'analgésie et la sédation. Les effets pharmacologiques secondaires sont la dépression respiratoire, la bradycardie, l'hypothermie, la constipation, le myosis, la dépendance physique et l'euphorie.

Les effets analgésiques du fentanyl sont liés à ses concentrations plasmatiques. En règle générale, les concentrations efficace et toxique augmentent parallèlement à l'augmentation de la tolérance aux morphiniques. Il existe une grande variation interindividuelle du taux de développement d'une tolérance morphinique. Par conséquent, la titration de la dose d'Effentora permettant d'obtenir l'effet recherché doit être réalisée pour chaque patient (voir rubrique 4.2).

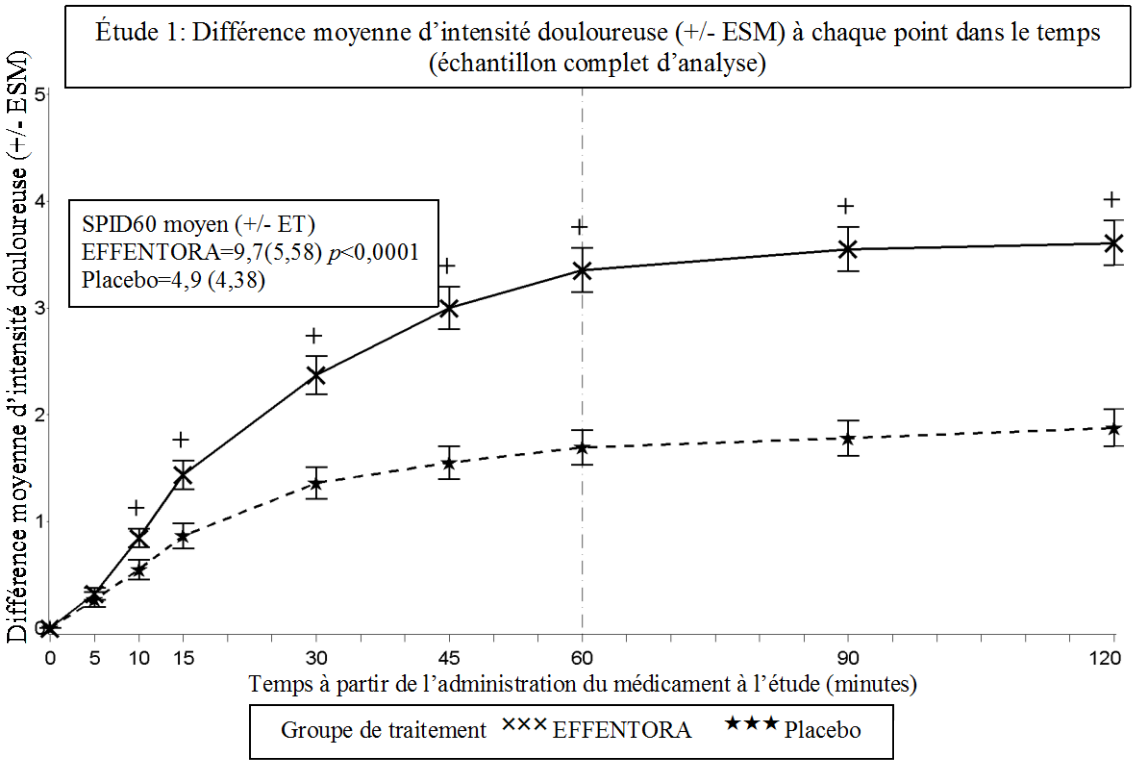
Tous les agonistes des récepteurs morphiniques µ, y compris le fentanyl, induisent une dépression respiratoire dose-dépendante. Le risque de dépression respiratoire est moindre chez les patients qui reçoivent un traitement morphinique de fond, car ces patients développent une tolérance à la dépression respiratoire.

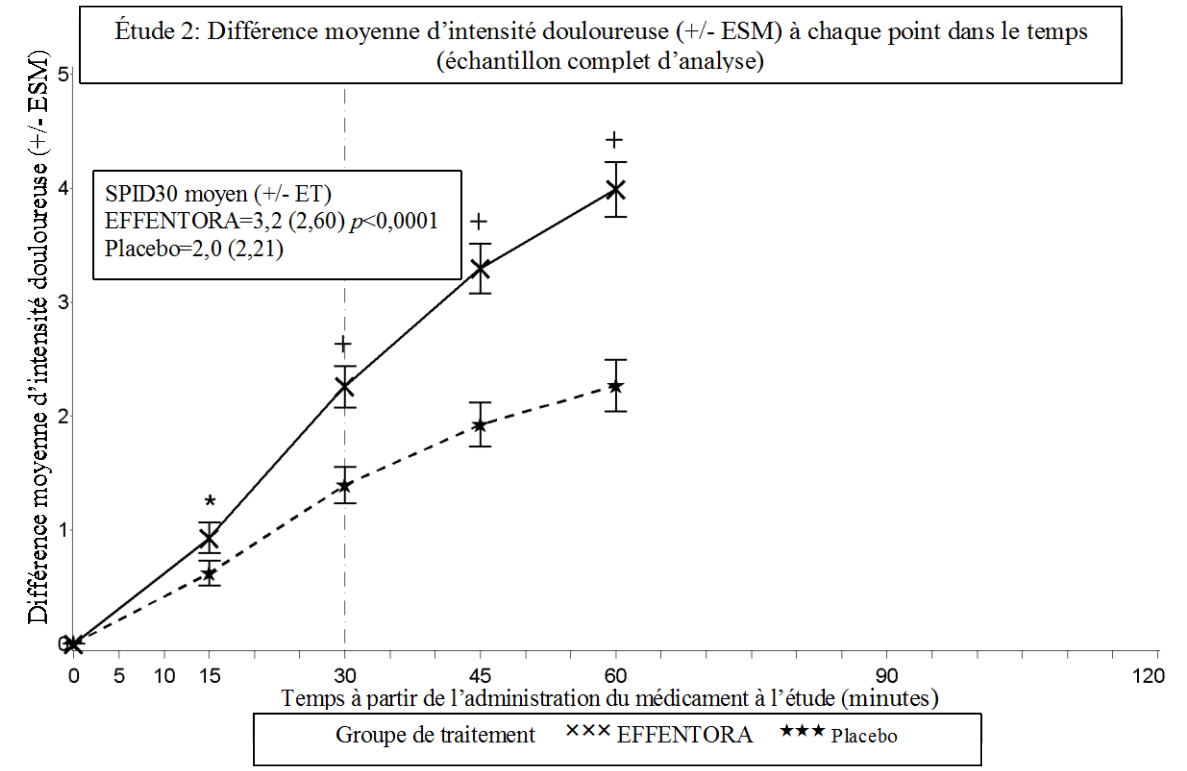
La sécurité et l'efficacité d'Effentora ont été évaluées chez les patients prenant le médicament à l'apparition de l'accès douloureux paroxystique. L'utilisation préventive d'Effentora dans les épisodes douloureux prévisibles n'a pas été étudiée dans les études cliniques. Deux études cliniques croisées, randomisées, en double insu, ont été menées sur un total de 248 patients cancéreux présentant en moyenne 1 à 4 accès douloureux paroxystique(s) quotidien(s) alors qu'ils recevaient un traitement de fond morphinique. La détermination de la dose efficace d'Effentora a été réalisée lors d'une phase

initiale de titration en ouvert. Les patients pour lesquels une dose efficace était établie participaient à la phase en double insu de l'étude. Le critère principal d'efficacité était l'évaluation de l'intensité de la douleur par le patient. Les patients ont évalué l'intensité de la douleur selon une échelle de 11 points. À chaque accès douloureux paroxystique, l'intensité de la douleur était évaluée avant et à différents points dans le temps après le traitement.

La titration d'une dose efficace a été possible chez 67 % des patients.

Dans l'étude clinique pivotale (étude 1), le critère principal d'évaluation a été la somme moyenne des différences des scores d'intensité douloureuse évaluée de la prise du traitement jusqu'à 60 minutes compris (SPID60). Cette valeur a été statistiquement significative par rapport au placebo ($p < 0,0001$).




Étude 2: Différence moyenne d'intensité douloureuse (+/- ESM) à chaque point dans le temps (échantillon complet d'analyse)
Différence moyenne d'intensité douloureuse (+/- ESM)
SPID30 moyen (+/- ET)
EFFENTORA=3,2 (2,60) p<0,0001
Placebo=2,0 (2,21)
0 5 10 15 30 45 60 90 120
Temps à partir de l'administration du médicament à l'étude (minutes)
Groupe de traitement ××× EFFENTORA ★★★ Placebo

* $p<0,01$ EFFENTORA contre placebo, en faveur d'EFFENTORA, par test des rangs signés de Wilcoxon sur échantillon unique
\+ $p<0,0001$ EFFENTORA contre placebo, en faveur d'EFFENTORA, par test des rangs signés de Wilcoxon sur échantillon unique
DID=différence d'intensité douloureuse; ESM=erreur standard de la moyenne

Dans la seconde étude pivotale (étude 2), le critère principal d'évaluation était SPID30. Cette valeur a également été statistiquement significative par rapport au placebo ($p < 0,0001$).

Le soulagement des accès douloureux paroxystiques induit par Effentora a été significativement supérieur à celui du placebo dès 10 minutes dans l'étude 1 et dès 15 minutes (évaluation la plus précoce) dans l'étude 2. Ces différences ont continué à être statistiquement significatives à chaque point dans le temps et dans chacune des deux études.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Généralités
Le fentanyl est une substance très lipophile et peut être absorbé très rapidement par la muqueuse buccale et plus lentement par la voie gastro-intestinale conventionnelle. Il subit un métabolisme par effet de premier passage hépatique et intestinal, mais ses métabolites ne contribuent pas à ses effets thérapeutiques.

Effentora utilise une réaction effervescente pour délivrer la substance active, ce qui permet d'augmenter le taux et la proportion de fentanyl absorbé par la muqueuse buccale. La réaction effervescente est accompagnée de modifications transitoires du pH qui peuvent améliorer la dissolution (à un pH plus bas) ou la perméabilité membranaire (à un pH plus élevé).

Le temps de présence du fentanyl (défini comme étant la période de temps de désintégration totale du comprimé après administration orale) ne semble pas avoir d'influence sur l'exposition systémique précoce au fentanyl. Une étude comparative entre un comprimé d'Effentora à 400 mcg administré soit par voie buccale (par exemple, entre la joue et la gencive) soit par voie sublinguale, a montré la bioéquivalence de ces deux voies d'administration.

L'effet d'une insuffisance rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique d'Effentora n'a pas été étudié.

Absorption
Après administration par voie buccale transmuqueuse d'Effentora, le fentanyl est rapidement absorbé avec une biodisponibilité absolue de 65 %. Le profil d'absorption d'Effentora résulte largement d'une absorption initiale rapide à partir de la muqueuse buccale. Les prélèvements sanguins montrent que les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues dans l'heure qui suit l'administration par voie buccale transmuqueuse. Environ 50 % de la dose totale administrée est rapidement absorbée par la voie transmuqueuse et devient disponible sur le plan systémique. Les 50 % restants de la dose totale sont ingérés et lentement absorbés à partir du tractus gastro-intestinal. Environ 30 % de la fraction ingérée (50 % de la dose totale) échappent à l'élimination lors du premier passage hépatique et intestinal et devient disponible sur le plan systémique.

Le tableau ci-dessous illustre les principaux paramètres pharmacocinétiques.

Paramètres pharmacocinétiques chez les sujets adultes recevant Effentora*

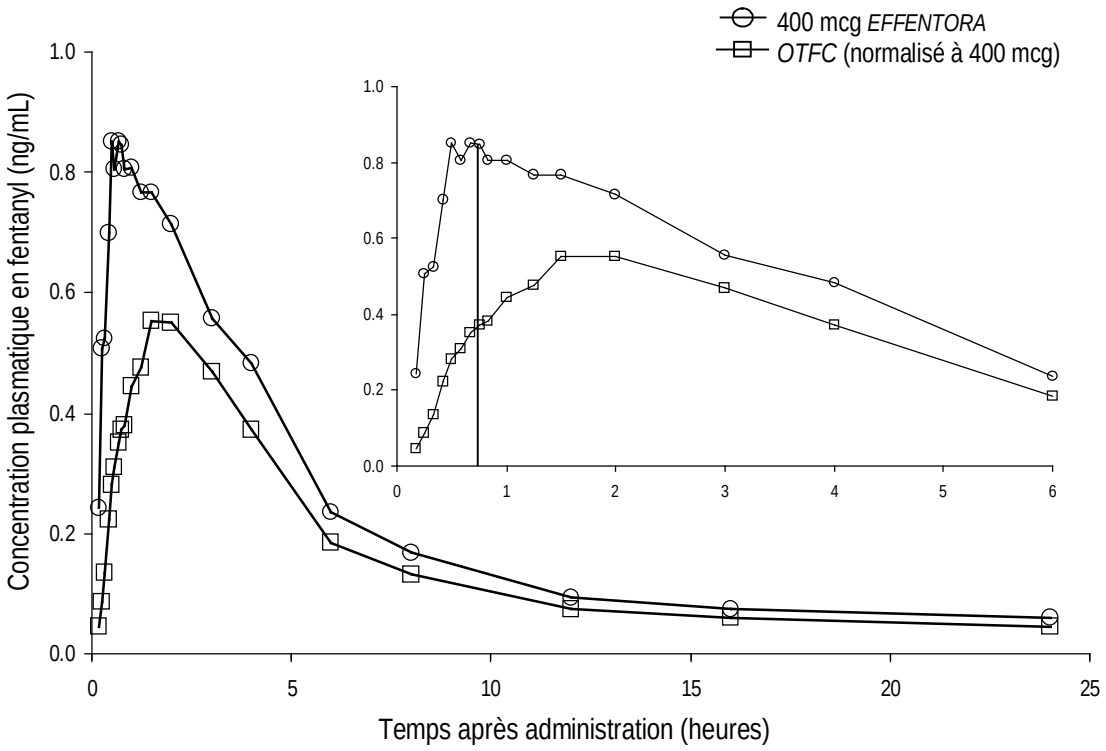
Paramètre pharmacocinétique	Effentora **400 microgrammes**
Biodisponibilité absolue	**65 %** (± 20 %)
Fraction absorbée par voie transmuqueuse	**48 %** (± 31,8 %)
T_{max} (minute) **	**46,8** (20-240)
C_{max} (ng/mL)	**1,02** (± 0,42)
$ASC_{0\text{-}tmax}$ (ng.hr/mL)	**0,40** (± 0,18)
$ASC_{0\text{-}inf}$ (ng.hr/mL)	**6,48** (± 2,98**)**

* sur la base des échantillons sanguins veineux (plasma). Les concentrations du citrate de fentanyl obtenues dans le sérum étaient supérieures à celles du plasma. L'ASC et la C_{max} ont été respectivement d'environ 20 % à 30 % supérieures à l'ASC et à la C_{max} du plasma. La raison de cette différence n'est pas connue.

** Valeurs médianes de T_{max} (valeurs extrêmes).

Lors d'études de pharmacocinétique comparant la biodisponibilité absolue et relative d'Effentora à celle du citrate de fentanyl par voie buccale transmuqueuse (OTFC), le taux et la fraction d'absorption du fentanyl d'Effentora se sont avérés avoir une exposition 30 % à 50 % supérieure à celle du citrate de fentanyl par voie buccale transmuqueuse. Chez les patients passant d'une autre forme orale de citrate de fentanyl à Effentora, la titration de la dose d'Effentora doit être réalisée indépendamment étant donné que la biodisponibilité entre les produits diffère significativement. Néanmoins, chez ces patients, une dose initiale supérieure à 100 microgrammes peut être envisagée.

Concentrations plasmatiques moyennes dans le temps
Profils après dose unique d' *EFFENTORA* et OTFC* chez les sujets sains



Les données d'*OTFC* ont été ajustées (800 mcg à 400 mcg)
**OTFC* = citrate de fentanyl par voie buccale transmuqueuse

Des différences d'exposition à Effentora ont été observées au cours d'une étude clinique chez des patients atteints de mucite de grade 1. La C_{max} et l'ASC_{0-8} ont été respectivement 1 % et 25 % plus élevées chez les patients atteints de mucite par rapport à ceux qui n'étaient pas atteints. Les différences observées n'étaient pas cliniquement significatives.

Distribution
Le fentanyl est une substance fortement lipophile qui présente une bonne distribution extravasculaire et un volume apparent de distribution élevé. Après administration buccale d'Effentora, le fentanyl subit une distribution initiale rapide qui représente une équilibration du fentanyl entre le plasma et les tissus fortement vascularisés (cerveau, cœur et poumons). Par la suite, le fentanyl est redistribué entre le compartiment tissulaire profond (tissus musculaires et adipeux) et le plasma.

Le taux de liaison du fentanyl aux protéines plasmatiques est de 80 à 85 %. La principale protéine de liaison est l'alpha-1 glycoprotéine acide mais l'albumine et les lipoprotéines sont également impliquées, dans une certaine mesure. L'acidose augmente la fraction libre de fentanyl.

Métabolisme
Les voies métaboliques empruntées par Effentora après administration buccale n'ont pas été déterminées lors des études cliniques. Le fentanyl est métabolisé en norfentanyl dans le foie et la muqueuse intestinale sous l'effet de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Lors des expérimentations animales, le norfentanyl n'a pas montré d'effet pharmacologique. Plus de 90 % de la dose de fentanyl administrée sont éliminés par biotransformation en métabolites N-désalkylés et hydroxylés inactifs.

Elimination
Après administration intraveineuse de fentanyl, moins de 7 % de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée dans les urines et seul 1 % environ est excrété sous forme inchangée dans les selles. Les métabolites sont essentiellement excrétés par voie urinaire, l'excrétion fécale étant moins importante.

Après administration d'Effentora, la phase terminale d'élimination du fentanyl résulte de la redistribution entre le plasma et un compartiment tissulaire profond. Cette phase d'élimination est lente et résulte en une demi-vie d'élimination terminale médiane $t_{1/2}$ d'environ 22 heures après administration buccale de la forme effervescente et d'environ 18 heures après administration intraveineuse. La clairance plasmatique totale de fentanyl après administration intraveineuse est d'environ 42 L/h.

Linéarité/non-linéarité
Pour la gamme de dosages disponibles (100 à 1 000 microgrammes), les paramètres pharmacocinétiques du fentanyl sont dose-proportionnels.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité et de cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Les études de toxicité sur le développement embryo-fœtal conduites chez le rat et le lapin n'ont révélé aucune malformation ou modification du développement lorsqu'Effentora était administré pendant la période d'organogenèse.

Dans une étude de fertilité et de développement embryonnaire précoce chez le rat, un effet médié par les mâles a été observé à forte dose (300 mcg/kg/jour, voie sous-cutanée) qui est considéré comme secondaire aux effets sédatifs du fentanyl dans les études animales.
Dans les études de développement pré et post-natal chez le rat, le taux de survie de la descendance était significativement réduit à des doses entraînant une toxicité maternelle sévère. Les effets des doses toxiques maternelles sur la première génération sont : un retard du développement physique, des fonctions sensorielles, du reflexe et du comportement. Ces effets peuvent être des effets indirects de négligence maternelle et/ ou de diminution de l'allaitement ou un effet direct du fentanyl.

Les études de cancérogenèse (test alternatif par voie cutanée chez la souris transgéniques Tg.AC durant 26 semaines, étude de cancérogénèse par voie sous-cutanée chez le rat durant deux ans) avec le fentanyl n'ont pas révélé de résultats suggérant un potentiel oncogène. L'analyse de coupes de cerveau provenant de l'étude de cancérogenèse réalisée chez le rat a montré des lésions cérébrales chez les animaux ayant reçu des doses élevées de citrate de fentanyl. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue.

6. DONNÉS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Carbonate d'hydrogène de sodium
Carbonate de sodium anhydre
Acide citrique anhydre
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l’humidité.

6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur

Plaquette thermoformée laminée d’aluminium [PVC/aluminium/polyamide/PVC] avec une feuille de couverture [papier/polyester].

Les plaquettes thermoformées sont disponibles en étuis de 4 ou 28 comprimés individuels. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d’élimination et manipulation

Ouverture de la plaquette thermoformée
Les patients doivent être informés de NE PAS tenter de pousser le comprimé à travers la feuille de couverture car cela pourrait endommager le comprimé gingival. La méthode appropriée pour l’ouverture de la plaquette thermoformée est :
Détacher une des alvéoles de la plaquette thermoformée en tirant selon les perforations. Plier l’alvéole le long de la ligne imprimée sur la feuille de couverture. Retirer la feuille de couverture pour laisser apparaître le comprimé.
Les patients doivent être informés de ne pas écraser ou couper le comprimé.

Le comprimé ne doit pas être conservé une fois la feuille de couverture retirée car l’intégrité du comprimé ne peut être garantie dans ce cas et il existe un risque d’exposition accidentelle au produit. Il est impératif d’informer les patients et le personnel soignant d’éliminer, dès qu’ils ne sont plus nécessaires, tous les comprimés non utilisés au terme du traitement.

Tout médicament utilisé ou non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/441/009-010

9. DATE DE PRÈMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

Date de première autorisation :20 février 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
2031 GA HAARLEM
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale spéciale et restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

- **Mesures additionnelles de minimisation des risques**

Dans chaque État Membre où EFFENTORA est commercialisé, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (titulaire de l'AMM) et l'Autorité Nationale compétente devront se mettre d'accord sur la mise à jour du programme éducationnel. Après discussion et accord de l'Autorité Nationale compétente dans chaque État Membre où EFFENTORA est commercialisé, le titulaire d'AMM devra s'assurer que tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire EFFENTORA auront à disposition un kit d'information contenant les éléments suivants :

- Résumé des caractéristiques du produit (RCP) et notice
- Matériel éducationnel pour les professionnels de santé
- Matériel éducationnel pour les patients

Le matériel éducationnel pour les professionnels de santé devra être composé de quatre éléments :

- Guide de prescription des morphiniques,
- Brochure sur les accès douloureux paroxystiques
- Guide de prescription d'EFFENTORA
- Outil d'aide à la titration

Des éléments clés devront être inclus dans le matériel éducationnel pour les professionnels de santé :

- Prescription d'EFFENTORA uniquement par des médecins expérimentés dans l'utilisation de thérapies à base d'opioïde chez les patients cancereux
- les prescripteurs d'EFFENTORA doivent soigneusement sélectionner les patients et suivre attentivement:
    - les instructions d'utilisation du comprimé buccal de fentanyl et comment positionner celui-ci
    - les instructions d'ouverture du blister resistant aux enfants
    - l'information concernant l'indication appropriée et le risque d'abus
    - l'information concernant le processus de titration comme indiquée dans le résumé des caractéristiques du produit
- des instructions sur la sécurité d'utilisation (pour éviter un risque de surdosage), le stockage (pour éviter un risque d'exposition accidentelle) et la mise à disposition du comprimé buccal de fentanyl.
- Les conditions suivantes doivent être remplies :

1. Effentora ne doit pas être prescrit pour les douleurs autres que les accès douloureux paroxystiques d'origine cancéreuse
2. Effentora ne doit pas être prescrit chez des patients ayant uniquement des douleurs de courte durée.
3. Effentora ne doit pas être prescrit chez des patients sans traitement de fond morphinique
4. Effentora ne doit pas être prescrit chez des patients agés de moins de 18 ans.

Le matériel éducationnel pour les patients devra être composé des trois élements suivants :

1. Un document expliquant le schéma de titration et les recommandations de dosage après le traitement d'initiation

2. Un document de Q & R fournissant les réponses aux questions sur les sujets suivants :

- Qu'est-ce qu'un accès douloureux paroxystique ?
- Qu'est ce qu' EFFENTORA ?
- Comment utiliser EFFENTORA (comment le prendre, comment atteindre la dose efficace durant la phase de titration) ?
- Quels sont les effets indésirables éventuels ? (les plus fréquents, comment les reconnaitre et quand prévenir les médecins)
- Risques d'interactions avec d'autres médicaments
- Principales précautions d'utilisation : Comment prévenir les principaux risques (prendre ce médicament comme il a été prescrit ; maintenir le traitement de fond morphinique ; tenir EFFENTORA hors de la portée et de la vue des enfants ; prévenir le vol et le mésusage)
- Sécurité d'utilisation, conservation et élimination d'EFFENTORA.

3. Un carnet de suivi de la douleur pour répertorier les niveaux de douleurs quotidiens, et fournir ainsi aux patients et aux médecins, un outil de suivi des symptomes quotidiens et de l'efficacité du traitement.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Effentora 100 microgrammes, comprimés gingivaux
Fentanyl

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé gingival contient 100 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sodium

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

4 comprimés gingivaux.
28 comprimés gingivaux.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie buccale.
Placer le comprimé dans la cavité buccale. Ne pas sucer, mâcher ou avaler en entier. Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ce produit ne doit être utilisé que par des patients prenant déjà d’autres morphiniques.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l’humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TEVA B.V. Swensweg 5, 2031 GA Haarlem Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/441/001
EU/1/08/441/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Effentora 100

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE THERMOFORMÉE DE 4 COMPRIMÉS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Effentora 100 microgrammes, comprimés gingivaux
Fentanyl

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TEVA B.V.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

1. Déchirer
2. Plier
3. Détacher

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Effentora 200 microgrammes, comprimés gingivaux
Fentanyl

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé gingival contient 200 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sodium

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

4 comprimés gingivaux.
28 comprimés gingivaux.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie buccale.
Placer le comprimé dans la cavité buccale. Ne pas sucer, mâcher ou avaler en entier. Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ce produit ne doit être utilisé que par des patients prenant déjà d’autres morphiniques.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l’humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TEVA B.V. Swensweg 5, 2031 GA Haarlem Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/441/003
EU/1/08/441/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Effentora 200

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE THERMOFORMÉE DE 4 COMPRIMÉS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Effentora 200 microgrammes, comprimés gingivaux
Fentanyl

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TEVA B.V.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

1. Déchirer
2. Plier
3. Détacher

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Effentora 400 microgrammes, comprimés gingivaux
Fentanyl

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé gingival contient 400 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sodium

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

4 comprimés gingivaux.
28 comprimés gingivaux.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie buccale.
Placer le comprimé dans la cavité buccale. Ne pas sucer, mâcher ou avaler en entier. Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ce produit ne doit être utilisé que par des patients prenant déjà d'autres morphiniques.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TEVA B.V. Swensweg 5, 2031 GA Haarlem Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/441/005
EU/1/08/441/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Effentora 400

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE THERMOFORMÉE DE 4 COMPRIMÉS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Effentora 400 microgrammes, comprimés gingivaux
Fentanyl

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TEVA B.V.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

1. Déchirer
2. Plier
3. Détacher

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Effentora 600 microgrammes, comprimés gingivaux
Fentanyl

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé gingival contient 600 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sodium

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

4 comprimés gingivaux.
28 comprimés gingivaux.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie buccale.
Placer le comprimé dans la cavité buccale. Ne pas sucer, mâcher ou avaler en entier. Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ce produit ne doit être utilisé que par des patients prenant déjà d’autres morphiniques.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine. à l'abri de l’humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TEVA B.V. Swensweg 5, 2031 GA Haarlem Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/441/007
EU/1/08/441/008

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Effentora 600

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE THERMOFORMÉE DE 4 COMPRIMÉS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Effentora 600 microgrammes, comprimés gingivaux
Fentanyl

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TEVA B.V.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

1. Déchirer
2. Plier
3. Détacher

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Effentora 800 microgrammes, comprimés gingivaux
Fentanyl

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé gingival contient 800 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sodium

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

4 comprimés gingivaux.
28 comprimés gingivaux.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie buccale.
Placer le comprimé dans la cavité buccale. Ne pas sucer, mâcher ou avaler en entier. Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ce produit ne doit être utilisé que par des patients prenant déjà d'autres morphiniques.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TEVA B.V. Swensweg 5, 2031 GA Haarlem Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/441/009
EU/1/08/441/010

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Effentora 800

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE THERMOFORMÉE DE 4 COMPRIMÉS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Effentora 800 microgrammes, comprimés gingivaux
Fentanyl

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TEVA B.V.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

1. Déchirer
2. Plier
3. Détacher

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur
Effentora 100 microgrammes, comprimés gingivaux
Effentora 200 microgrammes, comprimés gingivaux
Effentora 400 microgrammes, comprimés gingivaux
Effentora 600 microgrammes, comprimés gingivaux
Effentora 800 microgrammes, comprimés gingivaux
Fentanyl

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Effentora et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Effentora
3. Comment utiliser Effentora
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Effentora
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Effentora et dans quel cas est-il utilisé ?

La substance active d'Effentora est le citrate de fentanyl. Effentora est un médicament antalgique, également connu sous le nom de morphinique. Il est utilisé pour traiter l'accès douloureux paroxystique chez les patients adultes atteints d'un cancer et prenant déjà d'autres antalgiques de type morphinique pour le traitement des douleurs persistantes (permanentes) d'origine cancéreuse.
L'accès douloureux paroxystique est une douleur supplémentaire qui survient brutalement en dépit de la prise des autres antalgiques habituels de type morphinique.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Effentora ?

Ne prenez pas Effentora :
- Si vous ne prenez pas régulièrement des médicaments de type opioïde sous ordonnance (p. ex. codéine, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, péthidine) tous les jours à intervalles réguliers depuis au moins une semaine pour contrôler votre douleur persistante. Si vous ne prenez pas ces médicaments, vous **ne devez pas** utiliser Effentora car cela peut augmenter le risque que votre respiration devienne dangereusement lente et/ou superficielle, voire qu'elle s'arrête.
- Si vous êtes allergique au fentanyl ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous souffrez de graves problèmes respiratoires ou d'un syndrome respiratoire obstructif sévère.
- Si vous souffrez de douleurs de courte durée autres que des accès douloureux paroxystiques, telles que des douleurs liées à des blessures ou une chirurgie, des maux de tête ou migraines.

Avertissements et précautions
Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Effentora.
Au cours de votre traitement par Effentora, continuez à utiliser l'antalgique morphinique que vous prenez pour vos douleurs persistantes (permanentes) dues au cancer.

Pendant votre traitement par Effentora, n'utilisez pas d'autres traitements contenant du fentanyl précédemment prescrits pour soulager vos douleurs paroxystiques. Si vous avez encore certains de ces traitements chez vous, contactez votre pharmacien pour vérifier comment les éliminer.
Avant de commencer un traitement par Effentora, informez votre médecin ou votre pharmacien si

- La posologie de votre autre antalgique de type morphinique pris pour traiter vos douleurs persistantes (permanentes) d'origine cancéreuse n'est pas encore stabilisée ;
- vous êtes atteint d'une affection ayant un effet sur votre respiration (par ex. asthme, respiration sifflante, ou dyspnée) ;
- vous présentez un traumatisme crânien ;
- votre rythme cardiaque est inhabituellement lent ou vous présentez d'autres problèmes cardiaques ;
- vous avez des problèmes au foie ou aux reins, car ces organes ont un effet sur la manière dont votre organisme dégrade le médicament ;
- vous avez un volume sanguin bas ou une tension artérielle basse ;
- vous avez des problèmes cardiaques, notamment une fréquence cardiaque lente ;
- vous prenez des antidépresseurs ou des neuroleptiques (veuillez consulter la rubrique Autres médicaments et Effentora).

Que faire en cas d'ingestion accidentelle d'Effentora par une personne
Si vous pensez qu'une personne a accidentellement ingéré un comprimé d'Effentora, contactez immédiatement un médecin. Essayez de garder la personne éveillée jusqu'à l'arrivée des secours.

Si une personne a accidentellement ingéré Effentora, elle peut présenter les mêmes effets indésirables que ceux décrits à la rubrique 3 intitulée « Si vous avez pris plus d'Effentora que vous n'auriez dû ».

Enfants et adolescents
Ne donnez pas ce médicament aux enfants agés de 0 à 18 ans.

Autres médicaments et Effentora
Avant de débuter un traitement par Effentora, informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre l'un des médicaments suivants :

- Tout médicament qui pourrait normalement vous rendre somnolent (ayant un effet sédatif) tel que les somnifères, les médicaments contre l'anxiété, les antihistaminiques ou les tranquilisants.
- Tout médicament qui pourrait avoir un effet sur la manière dont votre organisme dégrade Effentora, tel que le ritonavir, le nelfinavir, l'amprénavir, et le fosamprénavir (traitement de l'infection au VIH) ou d'autres médicaments appelés inhibiteurs du CYP3A4 tels que le kétoconazole, l'itraconazole ou le fluconazole (traitement des infections fongiques), la troléandomycine, la clarithromycine ou l'érythromycine (traitement des infections bactériennes), l'aprépitant (utilisé en cas de nausées sévères) ainsi que le diltiazem et le vérapamil (traitement de l'hypertension ou de maladies cardiaques).
- Médicaments appelés inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (utilisés dans la dépression sévère) ou prise de ces traitements au cours des 2 dernières semaines.
- Un certain type de médicaments anti-douleur puissants, appelés agonistes/antagonistes partiels, par exemple : buprénorphine, nalbuphine et pentazocine (traitement de la douleur). Vous pourriez ressentir les symptômes d'un syndrome de sevrage (nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, tremblements et transpiration) lors de l'utilisation de ces médicaments.
- Le risque d'effets indésirables augmente si vous prenez des médicaments tels que certains antidépresseurs ou neuroleptiques. Effentora peut interagir avec ces médicaments et il est possible que vous développiez des altérations de votre état mental (p. ex. agitation, hallucinations, coma) et d'autres effets tels qu'une température corporelle supérieure à 38 °C, une augmentation de la fréquence cardiaque, une instabilité de la pression artérielle, une exagération des réflexes, une rigidité musculaire, un manque de coordination et/ou des symptômes gastro-intestinaux (p. ex. nausées, vomissements, diarrhée). Votre médecin vous dira si Effentora est approprié pour vous.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament..

Effentora avec des aliments, boissons et de l'alcool

- Effentora peut être utilisé avant ou après les repas, et non pas pendant. Vous pouvez boire un peu d'eau avant d'utiliser Effentora afin d'humidifier votre bouche, mais vous ne devez ni boire ni manger pendant la prise du médicament.
- Vous ne devez pas boire de jus de pamplemousse lorsque vous prenez Effentora car ceci peut influencer la manière dont votre organisme dégrade Effentora.
- Ne buvez pas d'alcool lorsque vous prenez Effentora. L'alcool peut augmenter le risque d'apparition d'effets indésirables dangereux.

Grossesse et allaitement
Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Effentora ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'en avoir parlé avec votre médecin. Vous ne devez pas utiliser Effentora lors de l'accouchement car le fentanyl peut entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né.
Le fentanyl peut passer dans le lait maternel et entraîner des effets indésirables chez le nourrisson. N'utilisez pas Effentora si vous allaitez. Vous ne devriez pas commencer l'allaitement moins de 5 jours après la dernière dose d'Effentora.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Discutez avec votre médecin afin de savoir s'il est sans danger pour vous de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines après avoir pris Effentora. Ne conduisez pas de véhicule ou n'utilisez pas de machines si vous présentez l'un des symptômes suivants : somnolence, étourdissement, vision trouble ou double, difficulté à se concentrer. Il est important de savoir comment vous réagissez à Effentora avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

Effentora contient du sodium
Chaque comprimé d'Effentora 100 microgrammes contient 10 mg de sodium. Chaque comprimé d'Effentora 200 microgrammes, Effentora 400 microgrammes, Effentora 600 microgrammes et Effentora 800 microgrammes contient 20 mg de sodium. Veuillez prendre ceci en compte si vous suivez un régime hyposodé et demander conseil à votre médecin.

3. Comment prendre Effentora ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.
Dose et fréquence
Lorsque vous commencerez à prendre Effentora pour la première fois, votre médecin s'emploiera à trouver, avec vous, la dose qui vous soulagera de vos accès douloureux paroxystiques. Il est très important que vous preniez Effentora tel qu'indiqué par votre médecin. La dose initiale est de 100 microgrammes. Pendant la détermination de la dose adéquate, votre médecin peut vous permettre de prendre plus d'un comprimé par épisode. Si votre accès douloureux paroxystique n'est pas soulagé après 30 minutes, prenez 1 seul comprimé de plus d'Effentora pendant la période de titration.

Une fois que la dose adéquate a été déterminée avec votre médecin, prenez en règle générale 1 comprimé pour un épisode d'accès douloureux paroxystique. Dans la suite du traitement, votre besoin pour traiter la douleur peut changer. De plus fortes doses pourraient être nécessaires. Si la douleur persiste après 30 minutes, prenez uniquement 1 comprimé de plus d'Effentora pendant la période de réajustement de la dose.
Contactez votre médecin si votre dose adéquate d'Effentora ne soulage pas votre accès douloureux paroxystique. Votre médecin décidera si votre dose a besoin d'être modifiée.

Attendez au moins 4 heures avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique avec Effentora.

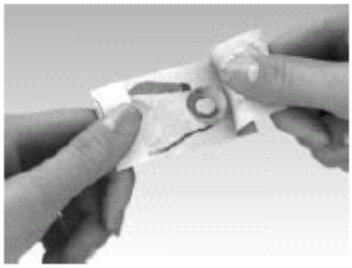
Vous devez signaler immédiatement à votre médecin si vous prenez Effentora plus de quatre fois par jour car cela peut nécessiter un changement de posologie de votre médicament pour les douleurs persistantes. Lorsque vos douleurs persistantes seront contrôlées à nouveau, il sera peut-être nécessaire que votre médecin modifie la dose d'Effentora que vous prenez. Pour bénéficier d'un soulagement efficace, parlez avec votre médecin de votre douleur et de l'efficacité d'Effentora, de sorte que la dose puisse être modifiée si nécessaire.

Vous ne devez pas changer les doses d'Effentora ou de vos autres antalgiques par vous-même. Tout changement de dose doit être prescrit et contrôlé par votre médecin.

Si vous n'êtes par sûr de la dose adéquate ou si vous avez des questions au sujet de la prise de ce médicament, vous devez contacter votre médecin.

Mode d'administration
Les comprimés gingivaux d'Effentora se prennent par voie buccale transmuqueuse. Quand vous placez un comprimé dans votre bouche, il se dissout et le médicament est absorbé au travers de la muqueuse de la bouche, dans la circulation sanguine. Prendre le médicament de cette façon lui permet d'être absorbé rapidement pour soulager votre accès douloureux paroxystique.

Prise du médicament
- N'ouvrez la plaquette thermoformée que lorsque vous êtes prêt à prendre le comprimé. Le comprimé doit être pris immédiatement après avoir été retiré de la plaquette.
- Détachez une des alvéoles de la plaquette thermoformée en tirant selon les perforations.
- Pliez l'alvéole le long de la ligne indiquée sur la feuille de couverture.
- Détachez la feuille de couverture pour laisser apparaître le comprimé. NE PAS tenter de pousser le comprimé à travers la feuille de couverture car cela pourrait l'endommager.



- Retirer le comprimé de l'alvéole et placer **immédiatement** le comprimé entier près d'une molaire entre la gencive et la joue (voir illustration). Parfois, le médecin peut vous dire de placer le comprimé sous la langue à la place.
- Ne pas tenter d'écraser ou de couper le comprimé.

- Ne pas croquer, sucer, mâcher ou avaler le comprimé car cela entraînerait un soulagement moindre de la douleur par rapport à la méthode préconisée.
- Le comprimé doit être laissé en place entre la gencive et la joue jusqu'à dissolution complète, ce qui prend généralement environ 14 à 25 minutes.
- Vous ressentirez peut-être une légère effervescence entre votre joue et votre gencive à mesure que le comprimé se dissout.
- En cas d'irritation, vous pouvez changer l'emplacement du comprimé sur la gencive.

- S’il reste des morceaux de comprimé après 30 minutes, ils peuvent être avalés avec un verre d’eau.

Si vous avez pris plus d’Effentora que vous n’auriez dû
- Les effets indésirables les plus fréquents sont la somnolence, la nausée ou les étourdissements. Si vous commencez à ressentir une forte sensation de vertige ou de somnolence avant la dissolution complète du comprimé, vous devez immédiatement rincer votre bouche avec de l’eau et recracher les morceaux restants du comprimé au lavabo ou aux toilettes.
- L’un des effets indésirables graves d’Effentora est une respiration lente et/ou superficielle. Cet effet peut se produire si votre dose d’Effentora est trop élevée ou si vous prenez trop d’Effentora. Si tel était le cas, contactez immédiatement un médecin.

Si vous oubliez de prendre Effentora
Si l’accès douloureux paroxystique est encore présent, vous pouvez prendre Effentora tel que prescrit par votre médecin. Si l’accès douloureux paroxystique est terminé, ne prenez pas Effentora avant le prochain accès douloureux paroxystique.

Si vous arrêtez de prendre Effentora
Vous devez arrêter la prise d’Effentora une fois que vous n’avez plus d’accès douloureux paroxystiques. Vous devez toutefois continuer de prendre votre antalgique morphinique habituel pour traiter vos douleurs cancéreuses persistantes comme indiqué par votre médecin. À l’arrêt du traitement par Effentora, vous pourriez ressentir des symptômes de sevrage similaires aux effets indésirables éventuels d’Effentora. Si vous ressentez des symptômes de sevrage ou si vous avez des inquiétudes concernant le soulagement de vos douleurs, vous devez contacter votre médecin. Votre médecin déterminera si vous avez besoin de médicaments pour atténuer ou éliminer les symptômes de sevrage.

Si vous avez d'autres questions sur l’utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Si vous remarquez l’un de ces effets, contactez votre médecin.

Les effets indésirables les plus graves sont : respiration superficielle, tension artérielle basse et état de choc. Effentora, comme les autres médicaments contenant du fentanyl, peut provoquer de très graves problèmes respiratoires pouvant entraîner la mort. Si vous ressentez une somnolence importante ou que votre respiration est lente et/ou superficielle, vous ou votre soignant, devez contacter votre médecin et appeler les services médicaux d’urgence.

Effets indésirables très fréquents (pouvant toucher plus d’1 personne sur 10) :
- étourdissement, maux de tête
- sensation nauséeuses, vomissements
- au site d’application du comprimé : douleur, ulcère, irritation, saignements, engourdissement, perte de sensation, rougeur, gonflement ou taches

Effets indésirables fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :
- sentiments d'anxiété ou de confusion, dépression, insomnie
- goût anormal, perte de poids.
- somnolence, sédation, fatigue excessive, faiblesse, migraine, engourdissement, oedème des bras ou des jambes, syndrome de sevrage (pouvant se manifester par l'apparition d'effets indésirables tels que des nausées, des vomissements, une diarrhée, une anxiété, des frissons, des tremblements et une transpiration), tremblement, chutes, frissons
- constipation, inflammation de la bouche, sécheresse buccale, diarrhée, brûlures d'estomac, perte d'appétit, maux d'estomac, inconfort gastrique, indigestion, douleurs dentaires, mycose buccale
- démangeaison, transpiration excessive, éruption cutanée
- essoufflement, maux de gorge
- diminution des globules blancs dans le sang, diminution des globules rouges, diminution ou augmentation de la pression artérielle, fréquence cardiaque anormalement rapide
- douleurs musculaires, douleurs dorsales
- fatigue

Effets indésirables peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :
- gorge douloureuse,
- diminution de la quantité de cellules contribuant à la coagulation du sang,
- sensations d'excitation, nervosité, état anormal, agitation ou lenteur ; voir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles (hallucinations), diminution de la conscience, changement dans l'état mental, dépendance (dépendance au médicament, toxicomanie), désorientation, manque de concentration,perte d'équilibre, vertige, problème d'élocution, acouphène, inconfort auditif
- perturbation de la vision ou vision trouble, œil rouge,
- rythme cardiaque inhabituellement lent, sensation d'avoir très chaud (bouffées de chaleur),
- problèmes respiratoires importants, difficulté à respirer pendant le sommeil
- un ou plusieurs des problèmes suivants au niveau de la bouche : ulcère, perte de sensation, inconfort, couleur inhabituelle, trouble des tissus mous, trouble de la langue, langue douloureuse ou présentant des cloques ou des ulcérations, douleur gingivale, lèvres gercées trouble dentaire,
- inflammation de l'œsophage, paralysie de l'intestin, troubles de la vésicule biliaire
- sueurs froides, œdème facial, démangeaisons généralisées, alopécie, contractions musculaires, faiblesse musculaire, sensation de malaise, inconfort thoracique, soif, sensation de froid, sensation de chaud, difficulté à uriner
- malaise
- rougeur du visage et du cou

Effets indésirables rares (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)
- perturbation de la pensée, troubles moteurs
- cloques dans la bouche, lèvres sèches, collection de pus sous la peau dans la bouche
- manque de testostérone, sensation de gêne oculaire, observation d'éclairs de lumière, ongles cassants
- réactions allergiques telles que des éruptions cutanées, des rougeurs, des gonflements des lèvres et du visage et de l'urticaire

Fréquence indéterminée
- Perte de conscience, arrêt respiratoire, convulsions (crises d'épiplepsie)

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Effentora

L'antalgique contenu dans Effentora est très puissant et pourrait mettre en danger la vie d'un enfant en cas d'ingestion accidentelle. Tenir ce médicament hors de la la vue et de la portée des enfants.

- N'utilisez pas ce médicament après la date d'expiration ou de péremption indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage.
- A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Effentora
La substance active est le fentanyl. Chaque comprimé contient soit :

- 100 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate)
- 200 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate)
- 400 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate)
- 600 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate)
- 800 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate)

Les autres composants sont : mannitol, glycolate d'amidon sodique (type A), carbonate d'hydrogène de sodium, carbonate de sodium anhydre, acide citrique anhydre, stéarate de magnésium.

Qu'est-ce qu'Effentora et contenu de l'emballage extérieur
Comprimés gingivaux plats, ronds, à bords biseautés, portant l'insciption « C » d'un côté et de l'autre côté : « 1 » pour Effentora 100 microgrammes, « 2 » pour Effentora 200 microgrammes, « 4 » pour Effentora 400 microgrammes, « 6 » pour Effentora 600 microgrammes ou « 8 » pour Effentora 800 microgrammes.

Chaque plaquette thermoformée contient 4 comprimés gingivaux présentés dans des étuis de 4 ou 28 comprimés gingivaux.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché
TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

Fabricant
Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
2031 GA HAARLEM
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou appeler le numéro suivant :

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A. /AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva
UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България
Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел.: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG.
Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland
TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti
Teva Eesti esindus
UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: + 372 661 0801

Ελλάδα
Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España
Teva Pharma, S.L.U.
Tel: + 34 91 387 32 80

France
Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland
Teva Pharmaceuticals
Ireland
Tel: +353 (0) 51 321 740

Ísland
Teva Norway AS
Sími: +47 66 77 55 90

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος
Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija
Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: (+ 36) 1 288 6400

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228 400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel.Nr.: +43/1/97007 0

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 476 75 50

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +4021 230 65 24

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421257267911

Suomi/Finland
ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 (0) 42 12 11 00

United Kingdom
Teva UK Limited
Tel: +44 1977628500

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/